

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

Facultad de Ciencias

Departamento de Química Física Aplicada



Estructura Molecular y Predicción de Propiedades Fisicoquímicas de Líquidos Iónicos

Memoria presentada por

LOURDES DEL OLMO MORALES

para optar al título de Doctor en Química

Madrid 2016

A mi familia

... La única manera de hacer un trabajo genial
es amar lo que haces ...

Steve Jobs

Agradecimientos

Quisiera mostrar mi agradecimiento a todas aquellas personas que de manera directa o indirecta han contribuido en esta Tesis. En estos años ha habido momentos difíciles, raros, de dudas pero lo que no olvido son los momentos buenos que sonríes al recordarlos, las risas, las bromas, momentos compartidos con grandes compañeros. Gracias a todos ellos, y un especial agradecimiento a mi familia y amigos por la comprensión, paciencia y ánimo recibidos.

Índice de Contenidos

Glosario

Resumen	1
----------------	----------

Summary	3
----------------	----------

Introducción y objetivos	7
---------------------------------	----------

1 Los líquidos iónicos	15
-------------------------------	-----------

1.1. Estructura molecular de los LIs	15
------------------------------------------------	----

1.2. Propiedades fisicoquímicas de los LIs	18
------------------------------------------------------	----

1.3. Aplicaciones generales de los LIs	21
--------------------------------------------------	----

2 La química computacional	25
-----------------------------------	-----------

2.1. Métodos de cálculo	25
-----------------------------------	----

2.1.1. La ecuación de Schrödinger	27
---------------------------------------------	----

2.1.2. Resolución de la ecuación de Schrödinger electrónica	32
-------------------------------------------------------------	----

2.1.3. Representación de los orbitales en una base de funciones	34
---------------------------------------------------------------------------	----

2.1.4. Error de superposición de bases	38
--------------------------------------------------	----

2.1.5.	Métodos variacionales	40
2.1.6.	Métodos no variacionales	44
2.1.7.	Métodos basados en la teoría del funcional de la densidad	45
2.2.	Análisis de la densidad electrónica	48
2.2.1.	Teoría de átomos en moléculas	49
2.2.2.	Interacciones no covalentes	53
2.2.3.	Orbitales localizados	55
2.2.4.	Orbitales naturales	57
2.2.5.	Átomos deformados en moléculas	58
2.3.	Modelización molecular aplicada a la simulación de procesos	60
2.3.1.	Metodología COSMO	61
2.3.2.	Aplicación a los LIs	70
2.3.3.	Cálculos COSMO	73
3	Estudio conformacional de los LIs	77
3.1.	Optimización de la geometría	78
3.2.	Confórmeros del C ₄ mimCl	80
3.3.	Comportamiento químico del C ₄ mimCl	85
3.3.1.	Densidad de carga de polarización	86
3.3.2.	Perfil sigma y potencial sigma	87
3.4.	Estimación de propiedades con el método COSMO-RS . .	88
3.4.1.	Temperatura de ebullición	88
3.4.2.	Densidad	91
3.4.3.	Viscosidad	92
4	Análisis de la densidad electrónica del C₄mimCl	97
4.1.	AIM	98

4.2.	NCI	101
4.3.	LOL	104
4.4.	NBO	106
4.5.	DAM	108
5	Influencia de la cadena alquílica en las propiedades fisicoquímicas	111
5.1.	Confórmeros de $C_n\text{mimCl}$	112
5.2.	Comportamiento químico de $C_n\text{mimCl}$	117
5.2.1.	Densidad de carga de polarización	117
5.2.2.	Perfil sigma y potencial sigma	119
5.3.	Estimación de propiedades con el método COSMO-RS . .	121
5.3.1.	Densidad	121
5.3.2.	Viscosidad	123
6	Efecto de la constante dieléctrica y del modelo en las propiedades fisicoquímicas	127
6.1.	Modelos y constantes dieléctricas: Influencia en la estructura molecular	128
6.2.	Estimación de propiedades con el método COSMO-RS . .	135
6.2.1.	Entalpía de vaporización y presión de vapor	135
6.2.2.	Densidad y viscosidad	138
7	LIIs constituidos por aminoácidos	145
7.1.	Optimización de la geometría	147
7.2.	Estructura molecular de ChAA-LIIs	147
7.3.	Comportamiento químico de ChAA-LIIs	153
7.3.1.	Densidad de carga de polarización	153

7.3.2. Perfil sigma y potencial sigma	156
7.4. Estimación de propiedades con COSMO-RS	161
7.4.1. Densidad y viscosidad	161
Conclusiones	167
Conclusions	171
Bibliografía	177
Anexos	
Índice de Figuras	I
Índice de Tablas	VII
Publicaciones	IX

Glosario

ACRÓNIMOS

AA α -aminoácido.

AIM *Atoms In Molecules.*

AO *Atomic Orbital.*

BSSE *Basis Set Superposition Error.*

C+A Modelo iones independientes (catión + anión).

CA Modelo par iónico (catión-anión).

CC *Coupled Cluster.*

CGTO *Contracted Gaussian Type Orbital.*

ChAA *Cholinium-amino acid.*

CI *Configuration Interaction.*

COSMO *COnductor-like Screening MOdel.*

COSMO-RS *COnductor-like Screening MOdel - Real Solvent.*

COSMO-SAC *COnductor-like Screening MOdel - Segment Activity Coefficient.*

CP *Counterpoise.*

DAM *Deformed Atoms in Molecules.*

DFT *Density Functional Theory.*

GGA *Generalized Gradient Approximation.*

GTO *Gaussian Type Orbital.*

HF *Hartree-Fock.*

IR *Infrarrojo.*

LCAO *Linear Combination of Atomic Orbital.*

LDA *Local-Density Approximation.*

LI *Líquido iónico.*

LOL *Localized Orbital Locator.*

MC *Multiconfiguration.*

MO *Molecular Orbital.*

MP *Møller-Plesset.*

NAO *Natural Atomic Orbital.*

NBO *Natural Bond Orbitals.*

NCI *Non-covalent Interactions.*

NHO *Natural Hybrid Orbital.*

RDG *Reduced Density Gradient.*

RHF *Restricted Hartree-Fock.*

RMN *Resonancia Magnética Nuclear.*

ROHF *Restricted Open Shell Hartree-Fock.*

STO *Slater Type Orbital.*

UHF *Unrestricted Hartree-Fock.*

UNIFAC *UNIquac Functional-group Activity Coefficient.*

UNIQUAC *UNIversal QUAsi Chemical.*

VOC *Volatile Organic Compound.*

Resumen

Los líquidos iónicos (LIs) son sistemas que siguen despertando un gran interés tanto desde el punto de vista científico como en sus aplicaciones. Así, debido a su baja presión de vapor, que evita las emisiones en procesos químicos, son considerados como una alternativa a los disolventes orgánicos convencionales. Estructuralmente los LIs están constituidos únicamente por iones, y existe un gran número de combinaciones posibles de iones que dan lugar a LIs con propiedades características muy diferentes. Por ello, son considerados como disolventes de *diseño* en el sentido de que es posible desarrollar distintos LIs con funciones específicas para cada aplicación. Este elevado número de combinaciones posibles, unido a la escasez de datos experimentales disponibles en la literatura científica, justifica la aplicación de modelos predictivos para estimar sus propiedades termofísicas.

El hecho de que se trate de sistemas en fase líquida dificulta su tratamiento con los métodos convencionales desarrollados para el cálculo de la estructura molecular. En este sentido, los métodos COSMO y COSMO-RS han abierto una alternativa en la que se tiene en cuenta esta estructura a la hora de elaborar predicciones sobre su comportamiento químico y sus propiedades. En el caso del método COSMO-RS, los valores de las propie-

dades termofísicas de los fluidos puros y de las mezclas se pueden predecir utilizando únicamente información estructural de las moléculas.

Para el trabajo teórico, los LIs pueden ser considerados a partir de dos modelos: el de pares iónicos, en el que cada par catión-anión se considera como un todo desde el punto de vista estructural, o el de iones independientes, en el que se considera como una mezcla de iones. En este trabajo se han tenido en cuenta ambos modelos para estudiar la estructura molecular de un conjunto de LIs y se han aplicado diferentes métodos para analizar su densidad electrónica. El tamaño de los sistemas hace que la aplicación de los métodos de cálculo más rigurosos sea inviable. Por este motivo, se ha encontrado un compromiso razonable entre calidad y coste del cálculo en los métodos basados en la teoría del funcional de la densidad. Con estos métodos, se han llevado a cabo cálculos de la estructura molecular de diferentes LIs y se ha analizado la influencia de esta estructura en las predicciones de sus propiedades fisicoquímicas realizadas mediante COSMO-RS.

Dentro de la gran variedad de LIs, son especialmente interesantes los LIs bioderivados, entre cuyas propiedades más significativas destacan su elevada biodegradabilidad y su baja toxicidad. La parte aniónica de estos LIs es el aminoácido y la parte catiónica suele estar formada por derivados de imidazolios, aminas, pirrolidinius o fosfonios. Este trabajo se ha centrado en el estudio de algunas de sus propiedades más interesantes como son la densidad y la viscosidad.

En definitiva, el objetivo de esta Tesis Doctoral ha sido el análisis de la estructura molecular de diversos LIs, y una relación con sus propiedades químicas y termofísicas, la elaboración de una metodología para predicción de éstas mediante COSMO y COSMO-RS, y validación de esta metodología por comparación con resultados disponibles en la bibliografía.

Summary

Ionic liquids (ILs) are systems which are still getting great interest from the scientific point of view, as well as in their practical applications. In particular, due to negligible vapor pressure that prevents emissions in chemical processes, these systems are considered as an alternative to conventional organic solvents. Structurally ILs are composed of ions, and there is a huge number of possible combinations of ions that result in ILs with very different properties. Therefore, they are termed *designer* solvents because it is possible to develop ILs with specific functions for each application. This huge number of possible combinations and the scarcity of experimental data available in the literature justifies the application of predictive models to estimate their thermophysical properties.

The fact that these systems are in liquid phase makes it difficult their treatment with conventional methods developed for the calculation of molecular structure. In this regard, COSMO and COSMO-RS methods have provided an alternative which takes into account this structure to make predictions of their chemical behavior and properties. With COSMO-RS, the values of thermophysical properties of pure fluids and mixtures can be predicted using only structural information of molecules.

In theoretical studies, ILs can be treated with two models: ion pairs, in which each cation-anion pair is considered as a whole from a structural point of view, or independent ions, in which the IL is considered as a mixture of ions. This work takes into account both models to study the molecular structure of a set of ILs and different methods have been used for analyzing their electron density. The size of the system makes the application of rigorous calculation methods unfeasible. For this reason, a reasonable compromise between quality and computational cost was found with methods based on the density functional theory. Molecular structure calculations for different ILs were carried out with these methods, and the influence of this structure on predictions of their physicochemical properties was analyzed by COSMO-RS.

Within the wide variety of ILs, bioderived ILs are especially interesting due to their high biodegradability and low toxicity. The anionic part of these ILs is the aminoacid and the cationic part is usually formed by imidazolium, amines, pyrrolidinium or phosphonium derivatives. This work was focused on the study of some of their most interesting properties, such as density and viscosity.

Finally, the goal of this Doctoral Thesis is to analyze the molecular structure of different ILs, and the relationship with their chemical and thermophysical properties, the development of a methodology for predictions of their properties using COSMO and COSMO-RS, and the validation of this methodology by comparison with results available in the literature.

Introducción y objetivos

En la actualidad, los líquidos iónicos (LIs) son sistemas que suscitan un amplio interés tanto desde el punto de vista científico como por sus aplicaciones prácticas. Así, su complejidad estructural, ligada a la diversidad de fuerzas que actúan entre ellos (electrostáticas, de dispersión, de enlace de hidrógeno, de van der Waals, ...), representa un desafío a los métodos teóricos, con el añadido de la dificultad que entraña el tratamiento de fases condensadas no cristalinas. Por otra parte, sus notables propiedades fisicoquímicas, entre las que cabe destacar su extremadamente baja presión de vapor debida a la interacción coulombiana, han despertado el interés por su aplicación como sustitutivos de los disolventes orgánicos convencionales, en lo que hoy en día se conoce como *química verde* (del inglés, *green chemistry*). Además, la gran cantidad de especies iónicas capaces de dar lugar a LIs conduce a un gran número de combinaciones, es decir de LIs distintos, cada uno con propiedades fisicoquímicas diferentes. Este hecho ha introducido la posibilidad de diseñar LIs con funciones específicas para distintos propósitos: disolventes, medios de reacción, agentes extractores, electrolitos en celdas electroquímicas, etc; ajustando esas propiedades a cada proceso particular. Así, hoy es frecuente encontrar la expresión *química de diseño*

asociada a esta particularidad de los LIs. En contrapartida, esta enorme cantidad de posibles combinaciones convierte la selección del LI apropiado para una aplicación dada en una tarea ardua. Por este motivo, la aplicación de modelos teóricos en la predicción de propiedades de los LIs resulta de gran utilidad para, al menos, efectuar una primera selección. Además, cuando se trata de modelizar procesos industriales que impliquen el uso de LIs, los simuladores de procesos necesitan valores de diversas propiedades fisicoquímicas (densidad, temperaturas de fusión y de ebullición, viscosidad, entalpía de vaporización, ...) que en muchos casos no se encuentran publicados. En el caso de los LIs esto es especialmente problemático porque, a menudo, algunas de estas propiedades resultan muy difíciles de medir (como sucede con la viscosidad), cuando no imposibles (como ocurre con la temperatura de ebullición). En estos casos, el empleo de estimaciones teóricas resulta de un gran interés por su economía.

No obstante, la aplicación de los métodos teóricos al estudio de las propiedades de los LIs no es sencilla, porque se trata de sistemas moleculares de tamaño medio y grande, en los que, como se mencionó antes, las interacciones son muy variadas en naturaleza e intensidad. Además el hecho de que estos sistemas estén en fase líquida, complica los cálculos. En estas condiciones, la aplicación de los métodos más rigurosos para el estudio de la estructura molecular resulta inviable, y se hace necesario recurrir a modelos simplificados que permitan alcanzar un equilibrio entre coste computacional y calidad de resultados. A este respecto, los métodos COSMO han abierto una alternativa interesante para el estudio de los sistemas en fase líquida teniendo en cuenta la estructura molecular de los sistemas que forman el líquido. Además, una derivación del método COSMO, el llamado método COSMO-RS, permite hacer predicciones teóricas de las propiedades termo-

físicas de fluidos puros y de mezclas utilizando como única información los resultados de los cálculos de la estructura de las moléculas aisladas. A partir de esta información, mediante un tratamiento estadístico se pueden efectuar las predicciones, que pueden ser un eficaz complemento al trabajo experimental.

En la aplicación práctica de los métodos COSMO y COSMO-RS a los LIs, se pueden considerar dos modelos: el modelo de par iónico, CA, que considera cada par anión-cation del LI como una unidad desde el punto de vista estructural, y el modelo de iones separados, C+A, que considera los iones como entidades independientes. En principio, ambos modelos poseen ventajas e inconvenientes sin que a priori esté claro el predominio de uno sobre el otro en cuanto a sus cualidades predictivas se refiere. Por este motivo, en este trabajo se han tenido en cuenta ambos modelos para estudiar su estructura molecular y, a través del subsiguiente tratamiento con COSMO y COSMO-RS, emplear los resultados de ese estudio en la predicción de propiedades fisicoquímicas.

La selección de los métodos de cálculo de la estructura molecular está fuertemente determinada por el tamaño del sistema que, como se ha indicado, resulta ser demasiado grande para los métodos más rigurosos. Por eso, se han elegido los métodos basados en la teoría del funcional de la densidad para llevar a cabo el estudio de la estructura electrónica, como mejor compromiso entre el coste de los cálculos y la calidad de los resultados.

Otro aspecto interesante de los LIs, es el de su impacto ambiental. Su extremadamente baja presión de vapor es una cualidad muy valiosa desde este punto de vista, ya que elimina los problemas asociados a los disolventes orgánicos volátiles (VOCs), cuya alta presión de vapor es responsable en gran medida de su toxicidad. No obstante, para ciertas aplicaciones, co-

mo pueden ser las relacionadas con procesos biológicos, resulta deseable que el propio LI en la fase líquida también tenga una toxicidad baja y sea fácilmente biodegradable. En este sentido, cobran especial interés los LIs bioderivados basados en aminoácidos. De hecho, en la actualidad se dispone de estudios dedicados a su preparación experimental y a su caracterización, fundamentalmente mediante técnicas espectroscópicas de resonancia magnética nuclear (RMN) e infrarrojo (IR). Aquí se ha propuesto ampliar el conocimiento de estos sistemas con una aplicación de los métodos teóricos, analizando su estructura y aplicándolos a la predicción de algunas de sus propiedades más relevantes.

Con todas estas consideraciones, en este trabajo se han planteado los siguientes objetivos generales:

1. Desarrollar una metodología de estudio para analizar la estructura molecular de líquidos iónicos y predecir sus propiedades fisicoquímicas.
2. Examinar la estructura molecular de los líquidos iónicos mediante diferentes métodos teóricos de análisis estructural.
3. Estudiar el efecto de la estructura molecular de los líquidos iónicos en sus propiedades fisicoquímicas.
4. Evaluar la capacidad predictiva de propiedades del método COSMO-RS.
5. Aplicar la metodología desarrollada en este trabajo en el estudio de nuevos sistemas.

Asimismo, se han planteado los siguientes objetivos específicos con el fin de analizar la estructura molecular de los LIs y poder evaluar la capacidad predictiva de propiedades del método COSMO-RS.

1. Examinar los conformeros del $C_4\text{mimCl}$, y evaluar su efecto en la estimación de propiedades fisicoquímicas como temperatura de ebullición, densidad y viscosidad usando COSMO-RS.
2. Analizar la densidad electrónica de los conformeros del $C_4\text{mimCl}$ mediante diferentes métodos teóricos de análisis de la densidad como AIM, NCI, LOL, NBO y DAM.
3. Analizar cada uno de los conformeros de la serie $C_{1-4}\text{mimCl}$ como par iónico y estudiar la repercusión de la longitud de la cadena alquílica del catión en el comportamiento químico, en la densidad y en la viscosidad.
4. Evaluar los modelos para representar el LI y analizar el efecto del valor de la constante dieléctrica en la estimación de la entalpía de vaporización, la presión de vapor, la densidad y la viscosidad. Examinar cómo afecta a estas propiedades la longitud de la cadena alquílica de una serie de LIs, $C_{1-12}\text{mimNTf}_2$, de los que se disponen suficientes datos experimentales, y compararlos con las predicciones teóricas.
5. Aplicar la metodología desarrollada a lo largo del trabajo modelizando una nueva generación de LIs compuestos por colina como catión y por α -aminoácidos como anión. Analizar sus estructuras moleculares, sus comportamientos químicos y estimar sus propiedades fisicoquímicas con COSMO-RS.

Capítulo 1

Los líquidos iónicos

Los líquidos iónicos (LIs) son sistemas que en fase líquida están constituidos por iones atómicos o moleculares. Aunque las sales fundidas de muchas sustancias o las disoluciones de electrolitos cumplen ese requisito, el término LI se reserva para designar a los compuestos que están formados exclusivamente por iones y que son líquidos a temperaturas moderadas considerando como límite superior la temperatura de 100°C. [Salvador, 2008] De hecho, la mayor parte de los LIs que aparecen en la literatura científica son líquidos a temperatura ambiente, [Fuller et al., 1994, Holbrey and Seddon, 1999b] aunque los hay que siendo sólidos se pueden utilizar para preparar otros que sean líquidos a esa temperatura.

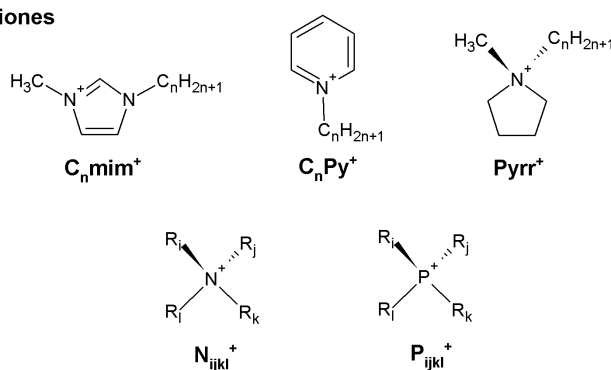
1.1. Estructura molecular de los LIs

En general, los **cationes** susceptibles de dar lugar a LIs suelen ser sustancias de origen orgánico mientras que los **aniones** pueden estar constituidos por especies orgánicas, inorgánicas e incluso atómicas –ver figura 1.1. Por eso son muy numerosas las sustancias capaces de dar lugar a LIs, de manera

1. LOS LÍQUIDOS IÓNICOS

que hay una gran cantidad de combinaciones entre ellas, cantidad que Plechkova y Seddon [Plechkova, 2008] estimaron en más de 10^6 posibles LIs por una simple combinación de un anión y un catión. Cada combinación es un LI diferente, con propiedades físicas y químicas particulares, de manera que no parece imposible la idea de diseñar LIs de forma específica para cada aplicación. [Freemantle, 1998, Davis, 2004, Giernoth, 2010, Yue et al., 2011]

Cationes



Aniones

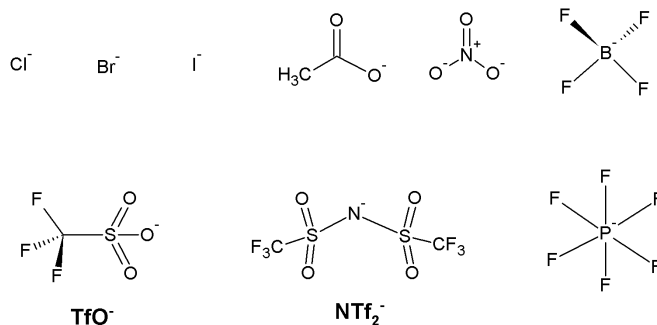


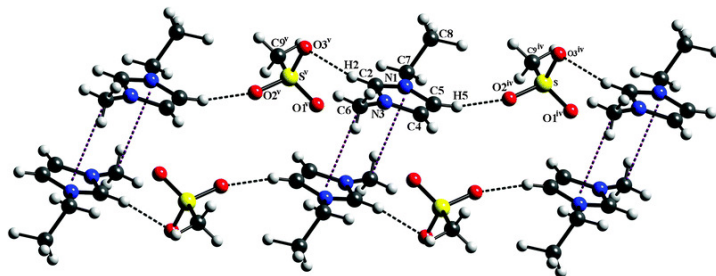
Figura 1.1: Estructura molecular de los cationes y aniones de los LIs más comunes.

En la práctica, resulta conveniente distinguir entre LIs apróticos y LIs próticos. Los **LIs apróticos** están formados por cationes voluminosos con estructura de anillo que contienen nitrógeno, por ejemplo, derivados de

imidazolio, piridinio o pirrolidinio, y por aniones tanto orgánicos como inorgánicos. En cambio, los cationes de los **LIs próticos** suelen ser derivados de aminas como monoetanolamina, dietanolamina o trietanolamina, con aniones derivados de ácidos orgánicos como el ácido acético o el fórmico, entre otros.

A la hora de abordar el estudio teórico de los LIs, se han propuesto dos **modelos**. En el primero, se considera el LI como una mezcla de iones independientes (modelo C+A), mientras que en el segundo se representa el LI como un par iónico unido a una distancia fija entre el catión y el anión (modelo CA).

El **empaquetamiento** de los LIs depende de las características de sus iones, y estos se reordenan formando capas –ver figura 1.2 [Gjikaj et al., 2008]. En el empaquetamiento predominan las interacciones de tipo coulombiano y los puentes de hidrógeno entre los iones, así como las interacciones de tipo van der Waals, principalmente las debidas a la ordenación de las cadenas alquílicas de los cationes.



1.2. Propiedades fisicoquímicas de los LIs

Se considera que el primer LI fue sintetizado por Gabriel en 1888 [Gabriel and Weiner, 1888]. Se trataba del nitrato de etanolamonio cuyo punto de fusión está en torno a los 55°C. Por su parte, el primer LI con punto de fusión por debajo de la temperatura ambiente, el nitrato de etilamonio, fue sintetizado por Walden [Walden, 1914] en 1914. A pesar del tiempo transcurrido desde entonces, la importancia dada a estos sistemas fue muy limitada, hasta hace relativamente pocos años, en que el interés se ha acrecentado de manera marcada en la comunidad científica debido a las destacables propiedades que presentan estos sistemas. Una de las principales es su **presión de vapor** prácticamente nula, por la que han sido calificados como *disolventes verdes* [Earle and Seddon, 2000]. Esta presión de vapor extremadamente baja los convierte en una interesante alternativa a los VOCs en procesos de separación y reacción [Welton, 1999, Plechkova, 2008]. Además, los LIs tienen un alto poder **disolvente** de distintas materias tanto orgánicas como inorgánicas, ya sean polares o no polares [Carmichael and Seddon, 2000, Poole, 2004, van Rantwijk and Sheldon, 2007]. Los LIs pueden ser o no miscibles en agua dependiendo en gran medida de la hidrofobicidad del anión. Así, por ejemplo el aumento de la cadena alquílica del catión puede disminuir la **miscibilidad con agua** debido al aumento del carácter hidrófobo de estas cadenas, de manera que la miscibilidad en agua puede ser modulable en función del tipo de anión [Visser et al., 2000] y de catión [Brennecke and Maginn, 2001].

Otras características de los LIs son su elevada **estabilidad térmica** [Bonhôte et al., 1996, Karodia et al., 1998, Ngo et al., 2000, Huddleston et al., 2001] y **química** [Gordon, 2001], sus bajas **infla-**

mabilidad [Fox et al., 2003], **corrosividad** [Uerdingen et al., 2005] y **toxicidad** [Docherty and Kulpa Jr, 2005, Romero et al., 2008] y su fácil **biodegradabilidad** [Docherty et al., 2007]. Los LIs tienen **densidades** mayores que la del agua [Seddon et al., 2002, Marsh et al., 2004] y **viscosidades** elevadas, que se deben tener en cuenta en función de la aplicación a que se quieran destinar [Plechkova, 2008].

A continuación se indican las relaciones más destacables entre las propiedades fisicoquímicas de los LIs, algunas ya mencionadas, y su estructura:

- Presión de vapor: a diferencia de las sales fundidas, los LIs presentan interacciones coulombianas relativamente débiles entre iones, lo que limita la formación de pares iónicos necesarios para que se produzca la volatilización de las sales. Este hecho justifica que su presión de vapor sea muy baja [Earle et al., 2006].
- Puntos de fusión: el gran tamaño y la baja simetría de los LIs dificulta la compactación efectiva de la red cristalina, y las débiles interacciones intermoleculares hacen que los LIs tengan un bajo punto de fusión. De hecho, un aumento del tamaño del anión, o el tamaño y la asimetría del catión provoca una disminución del punto de fusión [Fannin et al., 1984].
- Solubilidad del agua en LIs: depende en gran medida de la capacidad del anión de formar puentes de hidrógeno [Freire et al., 2007b].
- Estabilidad térmica y química: cuanto menor sea el carácter nucleófilo del anión, más estable es el LI a temperaturas altas entre 300 y 400°C [Bonhôte et al., 1996].

- Tensión superficial: disminuye con el aumento de la longitud de la cadena alquílica del catión. Los LIs presentan valores entre 30-60 dyn.cm^{-1} a temperatura ambiente [Huddleston et al., 2001].
- Densidad: en general, los LIs son más densos que el agua, y sus valores suelen estar comprendidos entre 1.0-1.6 g.mL^{-1} . Al aumentar la longitud de la cadena alquílica del catión disminuye la densidad [Seddon et al., 2002, Wasserscheid and Welton, 2003].
- Viscosidad: esta propiedad es muy sensible a la temperatura [de Riva et al., 2014] y a la presencia de impurezas, especialmente al agua, lo que hace difícil su medida experimental. La viscosidad de los LIs es elevada dentro de un amplio intervalo de valores entre 10-10⁵ cP [Bonhôte et al., 1996], y viene determinada por las fuerzas de van der Waals y los enlaces de hidrógeno. La viscosidad aumenta al aumentar la longitud de la cadena alquílica del catión ya que este aumento se traduce en mayores fuerzas de dispersión [Park and Kazlauskas, 2003].
- Conductividad iónica: depende de la movilidad de los iones que transportan la carga. Al estar constituidos únicamente por iones cabría pensar que los LIs siempre tuviesen elevadas conductividades, pero en realidad las conductividades pueden ser menores que las de las disoluciones acuosas concentradas de electrolitos. Esto se puede atribuir a que el gran tamaño de los iones que forman el LI limita su movilidad [Wasserscheid and Welton, 2003].
- Potencial electroquímico: el intervalo de potencial depende de la resistencia del catión a la reducción y del anión a la oxidación. El

intervalo típico de potencial de los LIs es 4.5 a 5.0 V aunque algunos LIs presentan potenciales superiores a 7.0 V [Suarez et al., 1997].

- **Polaridad:** la composición de los LIs les hace ser altamente polares. En una escala en que se asigna un valor cero al tetrametilsilano y de uno al agua [Park and Kazlauskas, 2003], sus valores se encuentran entre 0.6-0.7.
- **Color:** la mayoría de los LIs deberían ser incoloros en estado puro pero la presencia de impurezas pueden dar cierto color a este tipo de sistemas. También, la coloración depende del tipo de catión y anión, siendo los LIs derivados del ión piridinio más coloreados que los LIs derivados del imidazolio [Wasserscheid and Welton, 2003, Yang and Dionysiou, 2004].

1.3. Aplicaciones generales de los LIs

Los primeros LIs fueron sintetizados con fines electroquímicos para utilizarlos en baterías, ya que se caracterizan por tener un amplio intervalo de potencial en el cual son estables, suficientemente conductores como para formar parte de electrolitos, alta estabilidad térmica y un punto de fusión relativamente bajo [Wilkes and Zaworotko, 1992, McEwen et al., 1999, Armand et al., 2009, Puga, 2012].

El uso de los LIs como disolventes en reacciones químicas resulta especialmente prometedor, ya que permiten trabajar con temperaturas más bajas que si se emplean disolventes convencionales. Esto supone una reducción de costes energéticos y, dado que los LIs son sustancias muy estables químicamente, éstos pueden recu-

perarse prácticamente en su totalidad, reduciendo también los costes medioambientales [Rogers and Seddon, 2002, Rogers and Seddon, 2003, Wasserscheid and Welton, 2003, Murugesan and Linhardt, 2005].

De esta manera, cada vez es más frecuente encontrar los LIs como disolventes en los laboratorios de química y bioquímica. Se usan en la síntesis enzimática para la obtención de productos de interés en distintas industrias como agroalimentarias, químicas, farmacéuticas y medio ambientales [Earle et al., 1999, Holbrey and Seddon, 1999a, Erbeldinger et al., 2000, Brennecke and Maginn, 2001, Kragl et al., 2002, Park and Kazlauskas, 2003]. Además, las expectativas despertadas sobre su uso generalizado en industrias de gran consumo, como la automovilística, [Zhou et al., 2009, Palacio and Bhushan, 2010, Gusain and Khatri, 2015] permite augurar un futuro de amplia utilización de estos sistemas.

Capítulo 2

La química computacional

2.1. Métodos de cálculo

La Química Computacional es un campo de la química que utiliza métodos matemáticos en combinación con las leyes fundamentales de la física para estudiar procesos químicos relevantes [Clark, 1985, Hirst, 1990, Hinchcliffe, 1996, Leach, 2001, Young, 2001, Schlick, 2002, Cramer, 2004, Jensen, 2007]. Algunos métodos pueden ser utilizados para modelizar tanto moléculas estables como intermedios inestables y estados de transición. Así es posible conseguir información difícil de obtener experimentalmente acerca de moléculas y procesos. La Química Computacional está compuesta por dos grandes áreas: la Mecánica Molecular y la Química Cuántica, esta última centrada principalmente en los Métodos de Estructura Electrónica.

Las simulaciones de Mecánica Molecular usan las leyes de la Física Clásica para predecir las estructuras y propiedades de conjuntos grandes de moléculas. En cambio, los Métodos de Estructura Electrónica utilizan las leyes de la Mecánica Cuántica como base para el estudio de las propiedades

de las moléculas individuales y pequeños agregados. En los cálculos mecanocuánticos, la energía y otras propiedades se determinan resolviendo la ecuación de Schrödinger independiente del tiempo: $\hat{H}\psi = E\psi$, una ecuación diferencial que resulta demasiado complicada para su resolución exacta, salvo en unos pocos sistemas (partícula en la caja, rotor rígido, átomo de hidrógeno en la aproximación electrostática, etc), lo que hace imprescindible el empleo de ciertas aproximaciones matemáticas. Los diferentes niveles de aproximación empleados dan lugar a distintas familias de métodos de cálculo de la estructura electrónica que, de una manera genérica, se pueden clasificar en: métodos *ab initio*, métodos semiempíricos y métodos basados en funcionales de la densidad.

Los métodos *ab initio*, al contrario que los métodos semiempíricos y los de Mecánica Molecular, no utilizan parámetros experimentales en sus cálculos. Se basan únicamente en las leyes de la Mecánica Cuántica y en los valores de un pequeño número de constantes físicas fundamentales. Estos métodos resuelven de modo aproximado la ecuación de Schrödinger para obtener la energía y la función de onda.

Los métodos semiempíricos se denominan así porque recurren al empleo de valores experimentales de ciertas propiedades moleculares para simplificar o sustituir el cálculo de grupos de integrales que resultan muy costosas de evaluar. Los diferentes métodos semiempíricos se caracterizan por los distintos conjuntos de parámetros que incorporan en el cálculo. La solución aproximada de la ecuación de Schrödinger depende de la disponibilidad de los parámetros apropiados para el tipo de sistema químico de interés. Una de las mayores limitaciones de los métodos semiempíricos es que solo pueden utilizarse para sistemas en los que se dispone de parámetros apropiados para todos los átomos o grupos de átomos que los componen. Además de esto,

tienen otras limitaciones como la dificultad de tratar sistemas con enlaces de hidrógeno, estructuras de transición, o moléculas que contienen átomos pobremente parametrizados.

Los métodos *ab initio* y semiempíricos difieren en la relación entre coste computacional y precisión de los resultados. Los cálculos *ab initio* dan predicciones cuantitativas de alta calidad para sistemas de tamaño pequeño o medio y, en principio, no están limitados a ninguna clase de sistemas ni ningún tipo de átomos.

Por su parte, los métodos semiempíricos, aunque menos rigurosos en su formulación, permiten obtener buenos valores en propiedades para las que han sido parametrizados, con un bajo coste computacional que los hace especialmente útiles en el estudio de sistemas muy grandes.

Finalmente, los métodos basados en funcionales de la densidad se encuentran en un punto intermedio de los métodos anteriores y se pueden considerar como una alternativa a los métodos *ab initio*, ya que no requieren ningún tipo de parámetro adicional obtenido de datos experimentales. Estos métodos determinan la energía de una molécula a partir de la densidad electrónica en vez de usar la función de onda, de ahí su nombre, y son ampliamente usados en diferentes campos porque permiten obtener resultados satisfactorios en sistemas de tamaño medio con un moderado coste computacional.

2.1.1. La ecuación de Schrödinger

El problema central de la Química Cuántica es la resolución de la ecuación de Schrödinger independiente del tiempo para sistemas compuestos por grupos más o menos numerosos de átomos. Ésta es una bien conocida

ecuación de autovalores que permite obtener los estados estacionarios del sistema y sus correspondientes energías:

$$\hat{H}\psi(\mathbf{r}, \mathbf{R}) = E \psi(\mathbf{r}, \mathbf{R}) \quad (2.1)$$

En ella, cada función $\psi(\mathbf{r}, \mathbf{R})$, representa un estado estacionario del sistema, y el correspondiente escalar real E , su energía. $\psi(\mathbf{r}, \mathbf{R})$ recibe el nombre función de onda molecular, y depende exclusivamente de las coordenadas de los electrones (\mathbf{r}) y de los núcleos (\mathbf{R}) que forman la molécula. Por su parte, el símbolo \hat{H} representa el operador hamiltoniano molecular, compuesto por un término correspondiente a la energía cinética \hat{T} y otro a la energía potencial \hat{V} . Para facilitar el tratamiento convencional de la estructura molecular, resulta conveniente descomponer éstos términos, a su vez, en los asociados a los electrones, a los núcleos y a ambos tipos de partículas:

$$\hat{H} = \hat{T} + \hat{V} = \hat{T}_N + \hat{T}_e + \hat{V}_{NN} + \hat{V}_{eN} + \hat{V}_{ee} \quad (2.2)$$

donde \hat{T}_N representa el operador asociado a la energía cinética de los núcleos:

$$\hat{T}_N = -\frac{\hbar^2}{2} \sum_{\alpha} \frac{1}{M_{\alpha}} \nabla_{\alpha}^2 \quad (2.3)$$

\hat{T}_e es el correspondiente a la energía cinética de los electrones:

$$\hat{T}_e = -\frac{\hbar^2}{2 m_e} \sum_i \nabla_i^2 \quad (2.4)$$

\hat{V}_{NN} es la energía de repulsión entre los núcleos:

$$\hat{V}_{NN} = \sum_{\alpha} \sum_{\beta > \alpha} \frac{Z_{\alpha} Z_{\beta} e^2}{4 \pi \epsilon_0 R_{\alpha\beta}} \quad (2.5)$$

\hat{V}_{eN} es la energía de atracción entre núcleos y electrones:

$$\hat{V}_{eN} = -\sum_{\alpha} \sum_i \frac{Z_{\alpha} e^2}{4 \pi \epsilon_0 r_{i\alpha}} \quad (2.6)$$

y, finalmente, \hat{V}_{ee} es la energía de repulsión entre los electrones:

$$\hat{V}_{ee} = \sum_i \sum_{j>i} \frac{e^2}{4 \pi \epsilon_0 r_{ij}} \quad (2.7)$$

En las ecuaciones anteriores expresadas en unidades del sistema internacional, las letras griegas numeran los núcleos, los índices latinos numeran los electrones, M_α , Z_α y Z_β son las masas y los números atómicos de los núcleos, respectivamente, m_e y e son la masa y la carga del electrón, $R_{\alpha\beta}$ son las distancias entre pares de núcleos, r_{ij} las distancias entre pares de electrones, y $r_{i\alpha}$ las distancias entre electrones y núcleos. Por último, ∇^2 es el operador laplaciano asociado a las coordenadas de posición de la partícula correspondiente y que, en coordenadas cartesianas, viene definido por:

$$\nabla^2 = \frac{\partial^2}{\partial x^2} + \frac{\partial^2}{\partial y^2} + \frac{\partial^2}{\partial z^2} \quad (2.8)$$

El tratamiento convencional de los sistemas moleculares pasa por reescribir el operador hamiltoniano separando los términos dependientes exclusivamente de coordenadas y momentos de los núcleos del resto:

$$\hat{H} = \hat{T}_N + \hat{V}_{NN} + \hat{H}_e \quad (2.9)$$

Ese resto, representado por \hat{H}_e recibe el nombre de hamiltoniano electrónico, y viene dado por:

$$\hat{H}_e = \hat{T}_e + \hat{V}_{ee} + \hat{V}_{eN} \quad (2.10)$$

La complejidad de la ecuación de Schrödinger en la casi totalidad de los sistemas de interés químico hace inviable su resolución sin recurrir a aproximaciones. Entre éstas, cuando se trata del estudio de moléculas, ocupa un lugar destacado la llamada *aproximación de Born-Oppenheimer*, cuya importancia va más allá de la simplificación del problema matemático, para alcanzar al propio lenguaje de la química. Así, sobre esta aproximación

descansan conceptos tan fundamentales como los de estado electrónico, geometría molecular, isómeros y confórmeros, por mencionar solo algunos.

La aproximación parte de una factorización de la función de onda molecular en un producto de dos funciones: una denominada función de onda electrónica, $\psi_e(\mathbf{r}, \mathbf{R})$, que se asocia con el movimiento de los electrones, y otra asociada al movimiento de los núcleos, llamada función de onda nuclear, $\psi_N(\mathbf{R})$:

$$\psi(\mathbf{r}, \mathbf{R}) = \psi_e(\mathbf{r}, \mathbf{R}) \psi_N(\mathbf{R}) \quad (2.11)$$

Conviene resaltar que la función de onda nuclear solo depende de las coordenadas de posición de los núcleos, representadas genéricamente por el vector \mathbf{R} , mientras que la electrónica depende de las coordenadas de los electrones, \mathbf{r} , y de las de los núcleos. La función de onda electrónica, o mejor las funciones de onda electrónicas, se toman como soluciones de la llamada ecuación de Schrödinger electrónica:

$$\hat{H}_e \psi_e(\mathbf{r}, \mathbf{R}) = E_e(\mathbf{R}) \psi_e(\mathbf{r}, \mathbf{R}) \quad (2.12)$$

Como se puede apreciar, los autovalores de esta ecuación no son simples escalares, como ocurre con los de la ecuación (2.1), sino funciones de las posiciones de los núcleos. Es decir, hay una ecuación (2.12) *para cada juego de posiciones de los núcleos*. Por tanto, se debería resolver dicha ecuación un número infinito de veces (con un infinito correspondiente a un continuo multidimensional), lo que evidentemente no es viable. En la práctica, en sistemas muy pequeños (p. ej. moléculas diatómicas o triatómicas) puede resolverse en juegos de posiciones seleccionadas y obtener las demás soluciones por interpolación. En sistemas mayores, uno se puede conformar con resolverla para ciertos juegos de posiciones que resultan de especial

interés. Conviene hacer notar que la solución de la ecuación (2.12) no es única. De hecho, para cada juego de posiciones, \mathbf{R} hay infinitas soluciones. Cada una de ellas corresponde a un *estado electrónico* diferente del sistema. No obstante, las soluciones correspondientes al valor de E_e más bajo en cada \mathbf{R} desempeñan un papel esencial, pues corresponden al *estado fundamental* del sistema. Dicho estado ocupa un lugar central dentro de la Química Cuántica ya que determina muchas de las propiedades moleculares y está relacionado con buena parte de la reactividad química de los sistemas. Sin embargo, cuando se abordan procesos fotoquímicos o espectroscópicos, es necesario considerar otras soluciones, correspondientes a *estados electrónicos excitados*, cuyo papel en esos procesos es igualmente esencial.

Un último punto del tratamiento de Born y Oppenheimer consiste en despreciar las variaciones de la función de onda electrónica con respecto a cambios en las variables de posición de los núcleos, o de manera más precisa, tomar:

$$\nabla_N \psi_e \simeq 0 \quad \nabla_N^2 \psi_e \simeq 0 \quad (2.13)$$

Con todas esas aproximaciones, la ecuación de Schrödinger molecular:

$$\hat{H}\psi(\mathbf{r}, \mathbf{R}) = (\hat{T}_N + \hat{V}_{NN} + \hat{T}_e + \hat{V}_{eN} + \hat{V}_{ee}) \psi(\mathbf{r}, \mathbf{R}) = E \psi(\mathbf{r}, \mathbf{R}) \quad (2.14)$$

conduce a:

$$\hat{H}\psi_N(\mathbf{R}) = (\hat{T}_N + \hat{V}_{NN} + E_e) \psi_N(\mathbf{R}) = E \psi_N \quad (2.15)$$

que describe el movimiento de los núcleos en la molécula.

Dicha ecuación corresponde al movimiento de los núcleos bajo la acción de un *potencial efectivo* cuya energía asociada, U , es la suma de la corres-

pondiente a la interacción coulombiana entre los núcleos y de la energía electrónica:

$$U(\mathbf{R}) = \hat{V}_{NN} + E_e(\mathbf{R}) \quad (2.16)$$

Como quiera que la interacción entre los núcleos es necesariamente repulsiva, la estabilidad molecular solo puede deberse al término de la energía electrónica. Dicho de otra manera, esta última es la responsable de mantener unidos los átomos en la molécula.

Se puede entonces considerar la función U como una *hipersuperficie* cuyos mínimos locales se asocia a estructuras estables conocidas como *moléculas*. Cuando los mínimos están separados por barreras altas, se habla de moléculas distintas denominadas *isómeros*, y cuando son bajas, se habla de distintas conformaciones de una misma molécula también llamadas *confórmeros*. El vector \mathbf{R} asociado a un mínimo define la correspondiente *geometría molecular*.

Además, cada estado electrónico estará caracterizado por su propia función U cuyas características (posiciones de los mínimos, barreras, etc) pueden diferir ampliamente de unos estados a otros.

2.1.2. Resolución de la ecuación de Schrödinger electrónica

Como se ha mencionado en la sección 2.1.1, la resolución de la ecuación de Schrödinger molecular mediante la aproximación de Born-Oppenheimer pasa por la resolución de la ecuación de Schrödinger para el movimiento de los electrones –ver ecuación (2.12)– para distintos juegos de posiciones de los núcleos. Esta ecuación sigue siendo demasiado complicada para su

resolución directa, por lo que se hace necesario recurrir a aproximaciones adicionales.

En la actualidad, la casi totalidad de los métodos para resolverla pasan por la formulación de funciones de onda aproximadas construidas a partir de funciones asignadas para cada electrón. Dichas funciones se construyen como producto de una función espacial denominada orbital por una función de espín (que solo puede ser de dos tipos, usualmente denominados α y β). El producto resultante recibe el nombre de espín-orbital y constituye, como se ha dicho, la unidad básica para la construcción de funciones de onda [Levine, 2001].

Un primer procedimiento para la construcción de funciones de onda aproximada fue debido a Hartree [Hartree, 1928a, Hartree, 1928b] y consiste en escribir funciones de onda espaciales en términos de productos de orbitales. Así, para un sistema con n electrones, se toma:

$$\psi_{el}(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2, \dots, \mathbf{r}_N) = \phi_1(\mathbf{r}_1) \phi_2(\mathbf{r}_2) \dots \phi_N(\mathbf{r}_N) \quad (2.17)$$

o bien una combinación lineal de productos de este tipo. Sin embargo, dichas funciones no cumplen con el requisito impuesto por el *principio de exclusión* formulado por Pauli [Pauli, 1925] según el cual la función de onda para un sistema de partículas idénticas de espín semientero (*fermiones*) debe ser antisimétrica respecto al intercambio de dos de ellas:

$$\psi_{el}(\mathbf{r}_1 \dots \mathbf{r}_i \dots \mathbf{r}_j \dots \mathbf{r}_N) = -\psi_{el}(\mathbf{r}_1 \dots \mathbf{r}_j \dots \mathbf{r}_i \dots \mathbf{r}_N) \quad (2.18)$$

Slater [Slater, 1928] propuso una solución al problema basada en construir las funciones a partir de productos de Hartree *antisimetrizados*, y usando espín-orbitales en lugar de orbitales, para dar cuenta de la existencia

del espín de los electrones:

$$\psi_{el}(\mathbf{r}_1, \sigma_1; \mathbf{r}_2, \sigma_2; \dots \mathbf{r}_N, \sigma_N) = |\phi_1(\mathbf{r}_1, \sigma_1) \phi_2(\mathbf{r}_2, \sigma_2) \dots \phi_N(\mathbf{r}_N, \sigma_N)| \quad (2.19)$$

donde los símbolos σ se refieren indistintamente a las variables y las funciones asociadas al espín de los electrones. Las barras verticales indican *determinantes* construidos como:

$$|\phi_1(\mathbf{r}_1, \sigma_1) \phi_2(\mathbf{r}_2, \sigma_2) \dots \phi_N(\mathbf{r}_N, \sigma_N)| \equiv \frac{1}{\sqrt{N!}} \begin{vmatrix} \phi_1(1) & \phi_1(2) & \dots & \phi_1(N) \\ \phi_2(1) & \phi_2(2) & \dots & \phi_2(N) \\ \dots & \dots & \dots & \dots \\ \phi_N(1) & \phi_N(2) & \dots & \phi_N(N) \end{vmatrix} \quad (2.20)$$

donde, en el miembro de la derecha, se ha empleado la notación abreviada: $\phi_i(j) \equiv \phi_i(\mathbf{r}_j, \sigma_j)$. De las propiedades de los determinantes, resulta evidente la antisimetría (cambio de signo) respecto al intercambio de dos electrones, que equivale al intercambio de dos columnas.

La forma más general de construir funciones de onda con este procedimiento consiste en tomar combinaciones lineales de estos *determinantes de Slater* construidos a partir de *productos de Hartree* de espín-orbitales:

$$\psi_{el}(1, 2, \dots, N) = \sum_i C_i D_i(1, 2, \dots, N) \quad (2.21)$$

donde D_i son determinantes como los de la ecuación (2.20) y C_i son coeficientes numéricos.

2.1.3. Representación de los orbitales en una base de funciones

La densidad electrónica molecular se acumula principalmente en el entorno de los núcleos de los átomos. Este hecho hace conveniente usar

funciones centradas en éstos, es decir, funciones tales que cada una de ellas sea producto de un factor radial por una función angular, ambas centradas en uno de los núcleos. Estas funciones son denominadas *orbitales atómicos* [Levine, 2001]. En 1951 Roothaan [Roothaan, 1951] propuso escribir los orbitales ϕ_i del determinante de Slater como una combinación lineal de funciones χ_s , que reciben el nombre de funciones de base:

$$\phi_i = \sum_{s=1}^b c_{si} \chi_s \quad (2.22)$$

donde c_{si} son los coeficientes de la expansión del orbital molecular, y χ_s son las funciones de base. Estas funciones se expresan como:

$$\chi_{\zeta,n,l,m}(r, \theta, \phi) = R_{\zeta,n,l}(r) Y_l^m(\theta, \phi) \quad (2.23)$$

siendo $R_{\zeta,n,l}(r)$ el término radial, e $Y_l^m(\theta, \phi)$ la función angular representada mediante armónicos esféricos. n , l y m son los tres números cuánticos, donde n es el número cuántico principal, $n \geq 1$, l es el número cuántico secundario, $0 \leq l \leq (n-1)$, y m es el número cuántico magnético, $-l \leq m \leq l$.

Las funciones más habituales son las llamadas *funciones de Slater* (STO) y las *funciones Gaussianas* (GTO). Su principal diferencia se encuentra en el factor exponencial incluido en el término radial de la ecuación (2.23). Así, para las funciones STO el término radial es:

$$R_{\zeta nl}^{STO} = N r^{n-1} e^{-\zeta r} \quad (2.24)$$

y para las GTO:

$$R_{\zeta nl}^{GTO} = N r^{n-1} e^{-\zeta r^2} \quad (2.25)$$

siendo en ambas ecuaciones ζ el exponente orbital, y N la constante de normalización. La figura 2.1 muestra de manera gráfica el efecto de esta

diferencia entre estas funciones. En la práctica, las funciones Gaussianas que se usan corresponden a $n = 1$ en la ecuación (2.25), porque para otros valores de n las integrales que resultan no son tan sencillas.

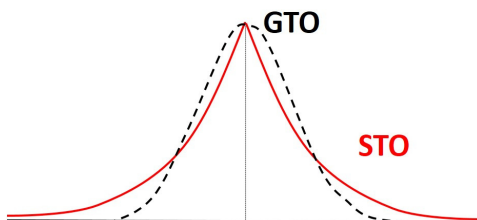


Figura 2.1: Representación de las funciones 1s de Slater (STO) y Gaussianas (GTO).

A diferencia de las funciones Gaussianas, las funciones de Slater permiten recoger el comportamiento correcto de la función de onda tanto en el entorno de los núcleos (condiciones de cúspide) como a larga distancia, por su caída asintótica exponencial. Por contra, las funciones Gaussianas, pese a sus peores cualidades desde el punto de vista de la descripción de la función de onda en esas regiones, presentan la ventaja de que las integrales a que dan lugar en el cálculo son mucho más sencillas de evaluar, gracias al denominado *teorema del producto gaussiano*.

Según este teorema, el producto de dos funciones GTO centradas en dos puntos del espacio diferentes, A y B , se puede escribir como una combinación lineal de funciones GTO centradas en un punto intermedio del segmento \overline{AB} que une ambos. Esto permite reducir las integrales moleculares a integrales que implican como máximo dos centros, simplificando sustancialmente su cálculo. De hecho, las funciones Gaussianas se introdujeron originalmente como una forma de facilitar el cálculo de integrales moleculares con funciones de Slater. Para ello, cada STO se aproxima por

una combinación apropiada de GTO. Dichas combinaciones lineales reciben habitualmente el nombre de *desarrollos STO-nG* (donde n es el número de GTO usadas para representar cada STO).

En 1969 Hehre, Stewart y Pople [Hehre et al., 1969] fueron los primeros en estimar coeficientes de contracción y los exponentes óptimos para desarrollos que iban desde dos hasta seis funciones GTO por cada STO ($n = 2 - 6$). Posteriormente, se han obtenido desarrollos mucho mayores que permiten aumentar la precisión en el cálculo de las integrales [López et al., 1987, Fernández Rico et al., 1988]. No obstante, cuantas más funciones se incluyan en los desarrollos, mayor resulta el coste de cálculo de las integrales. Por ese motivo, Boys [Boys, 1950] introdujo el uso directo de funciones Gaussianas contraídas (CGTO) en los cálculos, sin pasar por las funciones de Slater. Estas CGTO son también combinaciones lineales de GTO pero, a diferencia de los desarrollos STO-nG (que pueden considerarse un caso particular de CGTO), no están ligadas a las STO y permiten una reducción considerable en el coste computacional sin apenas penalizar la calidad de los resultados.

Las bases de cálculo atómicas se suelen clasificar atendiendo al número de funciones en: mínimas, doble-zeta, triple-zeta, extendidas, con funciones de polarización, con funciones difusas, y combinaciones de algunas de éstas. En una base mínima se incluye una función por cada orbital atómico ocupado en el estado fundamental del átomo correspondiente. En las doble-zeta o triple-zeta se incluyen el doble o el triple de funciones que en la mínima (a razón de dos o tres funciones por cada orbital atómico ocupado). Las bases extendidas, además de los orbitales de una base mínima o doble-zeta, añaden funciones correspondientes a capas vacías en el estado fundamental, y las funciones de polarización añaden funciones con valores del número cuántico

l mayores que permiten mejorar la descripción de la función de onda en las regiones del enlace. Por último, las funciones difusas tienen exponentes pequeños, de manera que son muy extendidas espacialmente, y resultan imprescindibles para representar algunos aniones y estados excitados.

Actualmente, las bases más habituales son de tipo CGTO. Algunas de las familias de bases más utilizadas se resumen en la tabla 2.1.

Tabla 2.1: Bases de cálculo más frecuentes.

Tipo	Ejemplos
X-YZG	3-21G, 4-21G, 6-21G, 6-31G
X-YZWG	6-311G
X-YZWVG	6-3111G
X-YZG*	3-21G*, 4-21G*, 6-21G*, 6-31G*, 6-311G*
X-YZ+G	3-21+G, 4-21+G, 6-21+G, 6-31+G, ...
X-YZ+G*	3-21+G*, 4-21+G*, 6-21+G*, 6-31+G*, ...
Split-valence	DZV TZV, TZVPP, QZVPP
cc-pVxZ	cc-pVDZ, cc-pVTZ, cc-pVQZ, cc-pV5Z, cc-pV6Z
aug-cc-pVxZ	aug-cc-pVDZ, aug-cc-pVTZ, aug-cc-pVQZ, ...

* Polarización (f, 2d, 3d, 2df,3df para átomos pesados, y d, 2p, 3p, 2pd, 3pd para el hidrógeno)
+ Difusas

2.1.4. Error de superposición de bases

El tratamiento visto para la resolución aproximada de la ecuación de Schrödinger para el movimiento de los electrones lleva, inevitablemente, a trabajar con funciones de onda desarrolladas en solo una parte (subespacio) del espacio de Hilbert. Este subespacio viene determinado por el número de determinantes tomados en el desarrollo de la ecuación (2.22) y por los orbitales incluidos en ellos. Si se centra en los tratamientos basados en un solo determinante, el método propuesto por Roothaan hace que dicho subespacio quede fijado por la base de cálculo empleada. Ahora bien, en

el caso de las bases atómicas usadas habitualmente, la base de un cálculo no está fijada solo por las funciones matemáticas que la forman, sino que depende también de las posiciones de los centros asociados a ella. Esto tiene importantes consecuencias cuando se trata de comparar propiedades de sistemas formados por los mismos juegos de núcleos situados en diferentes posiciones, ya que en esos casos los subespacios asociados a cada cálculo son diferentes. En particular, cuando se trata de comparar energías de sistemas con la suma de energías de sus partes por separado (como sucede en el cálculo de energías de disociación o de atomización):

$$\Delta E = E_{AB} - (E_A + E_B) \quad (2.26)$$

los subespacios empleados para representar los fragmentos A y B cuando están separados son distintos al empleado para representarlos en el sistema AB , ya que en los primeros solo se incluyen las funciones asociadas a cada fragmento, mientras que en el segundo se incluyen todas.

Algunos autores consideran que la inclusión de funciones de A en la descripción de B en el sistema AB (y las de B en la descripción de A) conduce a una sobreestimación irreal de la estabilidad del sistema. Este efecto es el que se conoce como *error de superposición de bases* (BSSE), y tiende a desaparecer a medida que se aumenta la calidad de las bases empleadas.

Para corregir este error, Boys y Bernardi [Boys and Bernardi, 1970] propusieron el denominado *método de compensación* (CP) según el cual, la expresión (2.26) queda:

$$\Delta E = E_{ab}(\chi_a + \chi_b) - E_a(\chi_a + \chi_b) - E_b(\chi_a + \chi_b) \quad (2.27)$$

El término $E_{ab}(\chi_a + \chi_b)$ es la energía del sistema AB . El término $E_a(\chi_a + \chi_b)$ es la energía de la molécula a en presencia de un conjunto de

bases χ_b centradas en b pero sin los núcleos y electrones de b . Y el término $E_b(\chi_a + \chi_b)$ lo mismo para la molécula b . Existen muchas controversias sobre si CP es correcto desde el punto de vista conceptual, aunque parece que su aplicación mejora sistemáticamente los resultados. No obstante, la conveniencia de incluir este tipo de correcciones en los cálculos es aún objeto de debate [Galano and Alvarez-Idaboy, 2006, Alvarez-Idaboy and Galano, 2010, Sheng et al., 2011, Mentel and Baerends, 2014].

2.1.5. Métodos variacionales

El teorema variacional aplicado al cálculo de la estructura electrónica molecular establece que: *si ψ_{el} es una función del espacio de Hilbert asociado a un sistema molecular, que cumple con los requisitos de ser continua en todo el espacio y con derivadas primeras continuas en todos los puntos salvo en los núcleos, se cumple que:*

$$\frac{\langle \psi_{el} | \hat{H}_{el} | \psi_{el} \rangle}{\langle \psi_{el} | \psi_{el} \rangle} \geq E_{el,0} \quad (2.28)$$

donde el miembro de la izquierda representa el valor esperado del operador \hat{H}_{el} en el estado (mezcla) ψ_{el} y el de la derecha corresponde al autovalor más bajo de dicho operador. (Debe recordarse que todo esto corresponde a una geometría molecular fija).

Es decir, si ψ_{el} no es la autofunción de \hat{H}_{el} asociada a su autovalor más bajo, $E_{el,0}$ representa una cota inferior a dicho valor esperado.

La demostración es muy simple, pues basta con tener en cuenta que las autofunciones de \hat{H}_{el} forman una base en la que se puede representar cualquier función ψ_{el} y que el valor esperado de la energía (promedio) nunca puede ser menor que el valor más bajo asociado a las funciones de la base.

Desde el punto de vista práctico, el teorema variacional es una herramienta muy útil de cara a obtener soluciones aproximadas de la ecuación de Schrödinger para el movimiento de los electrones, ya que nos garantiza que cualquier función aproximada que cumpla las condiciones mencionadas antes va a dar una energía (promedio) superior a la del estado fundamental. Así, si se proponen funciones que contengan parámetros ajustables, como pueden ser los coeficientes C_i de la ecuación (2.21) u otros como los incluidos en los desarrollos de los orbitales en la base de cálculo de la ecuación (2.22), basta con minimizar el valor esperado de \hat{H}_{el} dado por la parte izquierda de la ecuación (2.28) para obtener la mejor aproximación al estado fundamental (desde el punto de vista de la energía) basado en esas funciones de partida:

$$\frac{\langle \psi_{el}(c_1, c_2, \dots, c_n) | \hat{H}_{el} | \psi_{el}(c_1, c_2, \dots, c_n) \rangle}{\langle \psi_{el}(c_1, c_2, \dots, c_n) | \psi_{el}(c_1, c_2, \dots, c_n) \rangle} \geq E_{el,0} \quad (2.29)$$

Los distintos métodos variacionales de cálculo se caracterizan por el número y la manera de seleccionar los determinantes en la ecuación (2.21). Así, cuando se selecciona un único determinante, o de una combinación de determinantes con coeficientes de combinación constantes, se está dentro del *método de Hartree-Fock* (HF). Este método resulta de la modificación debida a Fock [Fock, 1930] y Slater [Slater, 1930] del método propuesto previamente por Hartree [Hartree, 1928a]. En el método HF, los parámetros variacionales corresponden a los coeficientes del desarrollo de los orbitales en la base de cálculo –ecuación (2.22), y las ecuaciones que conducen a la minimización del promedio de \hat{H}_{el} (ecuaciones de Fock) se resuelven de forma iterativa.

Si se usan los mismos orbitales para describir los dos conjuntos de espín-orbitales (α y β), el método se denomina *Hartree-Fock restringido* (RHF, para el caso de capa cerrada, y ROHF, para el de capa abierta). Por el

contrario, si se usan orbitales diferentes para los dos conjuntos, se habla de *Hartree-Fock no restringido* (UHF).

Cuando se selecciona una combinación lineal de un conjunto de determinantes y se usan como parámetros variacionales tanto los coeficientes de desarrollo de los orbitales en la base como los de la combinación de determinantes, se habla de *métodos multiconfiguracionales* (MC).

En cambio, cuando se selecciona una combinación de un conjunto de determinantes y se usan como parámetros variacionales solo los de la combinación de determinantes, manteniendo fijos los orbitales, se habla de *métodos interacción de configuraciones* (CI).

Uno de los problemas a que se enfrentan los estudios basados en funciones de onda aproximadas es el de la llamada **correlación electrónica**. De una manera cualitativa se puede identificar esta correlación con el hecho de que los electrones, al ser partículas con carga, tienden a repelerse y, por tanto, sus movimientos tratan de acomodarse a este hecho disminuyendo la probabilidad de encontrar un electrón en las inmediaciones de otro, lo que no ocurriría si no existiese esa repulsión (partículas independientes).

En la práctica, en los métodos basados en el desarrollo de la función de onda aproximada vistos aquí, esto se relaciona con la manera de describir las funciones asociadas a los distintos electrones, más concretamente, en la selección de los determinantes de Slater y de los orbitales con que se construyen. Así, en el método HF los electrones con igual componente de espín deben describirse necesariamente con funciones espaciales distintas. Este hecho, junto con la antisimetría de la función, da cuenta de parte de la correlación de los movimientos de pares de electrones, que recibe el nombre de correlación de Fermi. Sin embargo, la descripción de dos electrones con diferente componente de espín puede hacerse mediante la misma función

espacial (y de hecho se hace así en los métodos HF restringidos), subestimando el efecto que la repulsión coulombiana tiene en su movimiento. Se dice entonces que los métodos HF no dan cuenta de la correlación de Coulomb.

En general, la no inclusión de la correlación conduce a un mayor valor esperado de la energía, alejándonos así de la solución exacta para el estado fundamental. Como además este efecto es diferente para cada geometría, el resultado es una descripción no equilibrada de la nube electrónica molecular, que se traduce, por ejemplo, en errores significativos en propiedades como las energías de disociación e isomerización, altura de las barreras conformacionales, frecuencias vibracionales, etc.

Una forma de introducir la correlación de Coulomb y de mejorar la de Fermi consiste en usar funciones de onda con un número amplio de determinantes de Slater, a través de los métodos MC y CI mencionados antes. De hecho, se suele definir la energía de correlación asociada a un método de cálculo como la diferencia entre la energía electrónica obtenida con ese método y la alcanzada con el método HF, definición que tiene sentido siempre que los dos tipos de cálculos se hagan con la misma base. Los métodos que tienen en cuenta la correlación electrónica más allá del HF se conocen genéricamente como métodos post-HF.

Como se verá en la siguiente sección, existen métodos post-HF que se basan en tratamientos no variacionales del problema, enfocados principalmente hacia la inclusión de parte de la correlación de una manera menos costosa que la vía de los métodos MC y CI.

2.1.6. Métodos no variacionales

Como alternativa a los métodos variacionales vistos en la sección anterior, existe otra familia de métodos denominados *métodos perturbativos*. En estos métodos se parte de la solución de un problema modelo parecido al que se desea estudiar, y se introducen modificaciones que permitan acercarse a la solución de éste último. Dentro de este marco, Møller y Plesset [Møller and Plesset, 1934] propusieron en 1934 un tratamiento de la estructura electrónica de átomos y moléculas en el que se parte de los orbitales Hartree-Fock y, a continuación, se efectúa un desarrollo perturbativo para introducir la correlación electrónica. Este método se denomina genéricamente con las siglas MP_n , donde n hace referencia al orden de truncamiento de la serie perturbativa (así MP2 corresponde a desarrollos a segundo orden, MP3, a tercero, etc).

Otra importante familia de métodos no variacionales son los llamados *métodos de clústers acoplados* (CC), en los que se aplica un operador de excitaciones a una función de referencia, típicamente un determinante HF. Este operador genera una combinación de determinantes en los que los orbitales ocupados del determinante de partida van siendo sustituidos por otros de energía superior (virtuales), de uno en uno (excitaciones simples), por parejas (dobles), tríos (triples), etc. Dependiendo del orden a que se llegue en las sustituciones, el método se denota como CCS, CCSD, CCSDT, etc.

Las principales ventajas de los métodos MP y CC sobre los MC y CI son, en el caso de los MP, su menor coste, y en ambos, MP y CC, el hecho de que son *consistentes en tamaño* [Pople et al., 1976], cosa que no sucede con los métodos CI (salvo el full-CI). Por contra, ambos tienen el inconveniente

de que, al no ser variacionales, no hay control sobre la energía que resulta del cálculo, que puede ser superior o inferior a la del estado fundamental del sistema.

2.1.7. Métodos basados en la teoría del funcional de la densidad

Una forma alternativa de buscar soluciones aproximadas para el estado fundamental de un sistema viene dada por la *teoría del funcional de la densidad* (DFT). En esta formulación, la energía se expresa directamente como un funcional de la densidad electrónica, en lugar de hacerlo en términos de la función de onda. Por este motivo, se dice que los métodos basados en esta formulación son métodos basados en la densidad, por contraposición a los basados en la función de onda. El origen de estos métodos puede buscarse en la investigación mecanocuántica de los modelos de Thomas-Fermi-Dirac [Thomas, 1927, Fermi, 1928, Dirac, 1930] y de Slater [Slater, 1951], que tratan de modelizar la correlación electrónica mediante funcionales generales de la densidad.

La densidad electrónica es la función matemática que describe la nube electrónica. Se obtiene integrando el cuadrado de la función de onda sobre las coordenadas de espín de todos los electrones y las coordenadas espaciales de todos menos uno:

$$\rho(\mathbf{r}) = N \int d\sigma_1 d\mathbf{z}_2 d\mathbf{z}_3 \dots d\mathbf{z}_N |\psi(\mathbf{z}, \mathbf{z}_2, \mathbf{z}_3, \dots, \mathbf{z}_N)|^2 \quad (2.30)$$

donde $\mathbf{z} = (\mathbf{r}, \sigma)$ representa las coordenadas de posición y de espín de un electrón, $d\mathbf{z} = d\mathbf{r} d\sigma$ es el correspondiente elemento de volumen (espacial y de espín), y σ representa tanto la variable como la función de espín del

electrón considerado. La densidad de carga electrónica resulta simplemente:

$$\rho_e(\mathbf{r}) = -e \rho(\mathbf{r}) \quad (2.31)$$

En 1964, Hohenberg y Kohn [Hohenberg and Kohn, 1964] probaron que para moléculas con un estado fundamental no degenerado, la energía molecular, y todas las demás propiedades electrónicas en ese estado están determinadas unívocamente por su densidad de probabilidad electrónica que, como se aprecia en la ecuación (2.30), es función de solamente tres variables espaciales. Estos autores propusieron una descomposición de la energía electrónica en varios términos –ecuación (2.15), todos ellos funcionales de la densidad:

$$E(\rho) = E_T^S(\rho) + E_V(\rho) + E_J(\rho) + E_{XC}(\rho) \quad (2.32)$$

donde E_T^S es el funcional de la energía cinética, E_V incluye términos que describen la energía potencial de la atracción núcleo-electrón y de la repulsión entre pares de núcleos, E_J es el término coulombiano de repulsión electrón-electrón, y E_{XC} es el término de intercambio y correlación, que incluye la parte restante de las interacciones electrón-electrón. Todos los términos excepto la repulsión núcleo-núcleo, son funcionales de la densidad electrónica.

La energía del estado fundamental se obtiene buscando la $\rho(\mathbf{r})$ que minimiza la $E(\rho)$. La energía clásica de la distribución de carga es la suma $E_T^S(\rho) + E_V(\rho) + E_J(\rho)$, y el término $E_{XC}(\rho)$ tiene en cuenta la energía de intercambio resultante de la antisimetrización de la función de onda y la correlación dinámica en los movimientos de los electrones individuales. Hohenberg y Kohn demostraron que $E_{XC}(\rho)$ viene determinado por la densidad electrónica, considerándolo así un funcional de la densidad electrónica.

Sin embargo, no se conoce la forma exacta del funcional, por lo que, en la práctica se han propuesto numerosas expresiones que, en general, se pueden escribir en términos de las densidades de espín y en algunos casos también de sus gradientes.

$$E_{XC}(\rho) = \int f(\rho_\alpha(\mathbf{r}), \rho_\beta(\mathbf{r}), \nabla_\alpha(\mathbf{r}), \nabla_\beta(\mathbf{r})) d\mathbf{r} \quad (2.33)$$

donde $\rho_\alpha(\mathbf{r})$ es la densidad de espín α , $\rho_\beta(\mathbf{r})$ es la densidad de espín β , ρ es la densidad electrónica total ($\rho = \rho_\alpha + \rho_\beta$), y $\nabla_\alpha(\mathbf{r})$ y $\nabla_\beta(\mathbf{r})$ son los gradientes de las densidades de espín α y β , respectivamente. Kohn y Sham [Kohn and Sham, 1965] formularon el problema en términos de ecuaciones de autovalores (que llevan su nombre) que se expresan a su vez en términos de espín-orbitales, y que se asemejan a las del método HF. La densidad se obtiene a partir de los cuadrados de los correspondientes orbitales:

$$\rho(\mathbf{r}) = \sum_i |\psi_i(\mathbf{r})|^2 \quad (2.34)$$

Estos orbitales se determinan imponiendo que $E(\rho)$ sea mínima. Como $E(\rho)$ depende de la densidad total, cada orbital Kohn-Sham depende de todos los demás. Así que, las ecuaciones se resuelven de manera iterativa siguiendo un procedimiento similar al empleado en las ecuaciones HF, con la diferencia de que ahora, a la parte correspondiente a la energía de intercambio $E_X(\rho)$, se añade la correlación electrónica $E_C(\rho)$, en un término de intercambio-correlación, E_{XC} , para cuyo cálculo se usa alguna de las recetas propuestas.

$$E_{XC}(\rho) = E_X(\rho) + E_C(\rho) \quad (2.35)$$

Así, por ejemplo, se habla de funcionales locales (LDA), si dependen únicamente de ρ , adecuados para sólidos pero no para moléculas; funcio-

nales corregidos con gradiente o no locales (GGA), que dependen tanto de ρ como de su gradiente, $\nabla\rho$, que son adecuados para sólidos y moléculas; y funcionales híbridos, que incorporan parte de la energía de intercambio exacta HF. En muchos casos de interés, los funcionales GGA e híbridos permiten alcanzar resultados comparables a los obtenidos con algunos métodos post-HF, pero con un coste computacional significativamente menor.

Los nombres de los distintos métodos de cálculo a nivel DFT se deben a la combinación de los nombres de los funcionales de intercambio y de correlación. Los funcionales de intercambio más comunes son *S* [Hohenberg and Kohn, 1964, Kohn and Sham, 1965, Slater, 1974], *B* [Becke, 1988], *PBE* [Perdew et al., 1996, Perdew et al., 1997], ..., y entre los funcionales de correlación están *VWN* [Vosko et al., 1980], *P86* [Perdew, 1986], *LYP* [Lee et al., 1988, Miehlich et al., 1989], *PW91* [Perdew, 1991, Perdew et al., 1992, Perdew et al., 1993, Perdew et al., 1996, Burke et al., 1998], *PBE* [Perdew et al., 1996, Perdew et al., 1997], ... De esta manera se puede construir funcionales como *BLYP*, *BP86*, *SVWN*.

Los funcionales híbridos más comunes son *B3LYP* donde el 3 indica que es un funcional de tres parámetros, *PBE1PBE* conocido como *PBE0* y es ponderado en 25 % de intercambio y en 75 % de correlación, ..., y funcionales más actuales como son los funcionales de Truhlar y Zhao *M06 – 2X* [Zhao and Truhlar, 2008], *M05 – 2X* [Zhao et al., 2006], ...

2.2. Análisis de la densidad electrónica

El análisis de la densidad electrónica proporciona información acerca de las propiedades y el comportamiento químico de los sistemas, que resulta

de gran utilidad a la hora de establecer comparaciones y clasificaciones. Para llevar a cabo este análisis se han propuesto diversos métodos basados principalmente en la topología de la densidad electrónica, y capaces de caracterizar distintas interacciones. En la realización de este trabajo, se ha seleccionado un juego de métodos de entre los más utilizados, y que en ocasiones resultan complementarios entre sí. Así, se han escogido diferentes métodos basados en la teoría de átomos en moléculas (AIM), en las interacciones no covalentes (NCI), en el localizador de orbitales localizados (LOL), en los orbitales naturales de enlace (NBO) y en los átomos deformados en moléculas (DAM). A continuación se resumen las características más importantes de cada uno.

2.2.1. Teoría de átomos en moléculas

El método de *átomos en moléculas* (AIM) propuesto por Bader [Bader, 1990], uno de los más usados para el análisis de la densidad de carga electrónica molecular, se basa en el estudio de la topología de la propia densidad electrónica, $\rho(\mathbf{r})$. En particular, se centra en la localización y clasificación de sus puntos críticos (aquéllos en los que su gradiente se anula). Para clasificar estos puntos, se recurre al análisis de los autovalores de la matriz hessiana:

$$\nabla^T \nabla \rho = \begin{pmatrix} \frac{\partial^2 \rho}{\partial x^2} & \frac{\partial^2 \rho}{\partial x \partial y} & \frac{\partial^2 \rho}{\partial x \partial z} \\ \frac{\partial^2 \rho}{\partial y \partial x} & \frac{\partial^2 \rho}{\partial y^2} & \frac{\partial^2 \rho}{\partial y \partial z} \\ \frac{\partial^2 \rho}{\partial z \partial x} & \frac{\partial^2 \rho}{\partial z \partial y} & \frac{\partial^2 \rho}{\partial z^2} \end{pmatrix} \quad (2.36)$$

Al diagonalizar la matriz se obtienen tanto los autovalores ($\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$), como los autovectores, que son mutuamente ortonormales y *sus direcciones* coinciden con los llamados ejes principales de curvatura. Un autovalor posi-

tivo indica un mínimo en la dirección de curvatura correspondiente, mientras que un autovalor negativo corresponde a un máximo en esa dirección.

Adoptando la convención de que $\lambda_1 < \lambda_2 < \lambda_3$ se pueden clasificar cuatro categorías de puntos críticos en función del número de autovalores negativos –ver figura 2.2.

- Puntos críticos de caja (ccp): $\lambda_1 > 0$. Son mínimos en las tres direcciones.
- Puntos críticos de anillo (rcp): $\lambda_1 < 0, \lambda_2 > 0$. Son mínimos en dos direcciones y máximos en la tercera dirección. Estos puntos críticos aparecen en el centro de los anillos.
- Punto crítico de enlace (bcp): $\lambda_2 < 0, \lambda_3 > 0$. Son máximos en dos direcciones y mínimos en la tercera dirección. Caracterizan una interacción o un enlace entre un par de átomos.
- Puntos críticos nucleares (ncp): $\lambda_3 < 0$. Son máximos de la densidad electrónica en las tres direcciones.

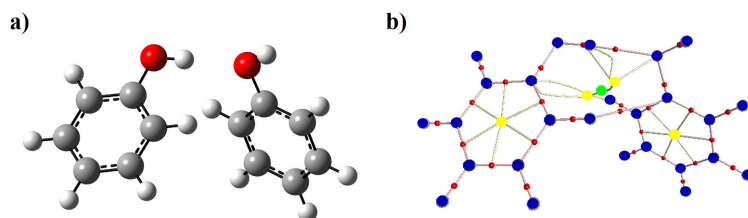


Figura 2.2: a) Estructura molecular del dímero del fenol. b) Análisis topológico de los puntos críticos: ccp (verde), rcp (amarillo), bcp (rojo), ncp (azul).

En este análisis, resultan de especial interés los puntos bcp relacionados con los enlaces entre átomos. Así, en cada bcp se originan un par de líneas de gradiente que finalizan su recorrido sobre los núcleos vecinos definiendo una línea denominada línea de interacción o trayectoria de enlace. Esta línea contiene al bcp, y la curvatura asociada a la dirección paralela a la trayectoria de enlace es positiva ($\lambda_3 > 0$). Las curvaturas perpendiculares al camino de enlace son negativas ($\lambda_1, \lambda_2 < 0$). El valor máximo de la densidad electrónica en la superficie interatómica se alcanza en el bcp. Es importante destacar que una trayectoria de enlace no es un enlace en sí sino una acumulación de la densidad electrónica alrededor de los átomos implicados.

La suma de los autovalores de la matriz hessiana da la laplaciana de la densidad en el punto crítico:

$$\nabla^2 \rho = \nabla \cdot \nabla \rho = \frac{\partial^2 \rho}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 \rho}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 \rho}{\partial z^2} = \lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3 \quad (2.37)$$

Como la segunda derivada de una función mide su curvatura local, una depresión local de la densidad electrónica es representada por valores positivos de $\nabla^2 \rho(\mathbf{r})$ y, por el contrario, valores negativos representan una concentración local de la densidad electrónica. Por tanto, aquellas interacciones que no implican una concentración muy elevada de la densidad electrónica en la zona internuclear como son las interacciones iónicas, los enlaces de hidrógeno o las interacciones de van der Waals, corresponden a valores de $\nabla^2 \rho(\mathbf{r})$ positivos. Este tipo de interacciones se conocen como interacciones de capa cerrada o no-covalentes. En cambio, interacciones compartidas o covalentes son aquellas que implican una elevada densidad electrónica en la zona del enlace y los valores $\nabla^2 \rho(\mathbf{r})$ son negativos.

Se puede caracterizar una interacción interatómica a través de una serie

de propiedades locales en los bcp localizados sobre la superficie de flujo cero que separa a dos átomos interactuantes, como son: la densidad electrónica, $\rho(\mathbf{r})$; la laplaciana de la densidad, $\nabla^2\rho(\mathbf{r})$; y las curvaturas de ρ en el bcp, λ_1 , λ_2 , λ_3 . Los dos primeros autovalores, λ_1 y λ_2 , corresponden a los autovalores asociados a los vectores propios tangentes a la superficie de flujo nulo, y λ_3 al asociado al vector propio tangente a la trayectoria del enlace. A partir de estos parámetros se pueden definir otros que ayudan a interpretar las características de una determinada interacción. A esta categoría de propiedades pertenece la relación de autovalores, $|\lambda_1|/|\lambda_3|$, y la elipticidad del enlace, ε , que se define según la ecuación (2.38) y aporta información sobre la asimetría de la distribución de la densidad en un bcp y la posibilidad de un cambio estructural.

$$\varepsilon = \frac{|\lambda_1|}{|\lambda_2|} - 1 \quad (|\lambda_2| \leq |\lambda_1|) \quad (2.38)$$

El teorema del virial local conduce a:

$$\frac{\hbar^2}{4m} \nabla^2 \rho(\mathbf{r}) = 2G(\mathbf{r}) + V(\mathbf{r}) \quad (2.39)$$

donde $G(\mathbf{r})$ y $V(\mathbf{r})$ son las densidades de energía cinética y potencial, respectivamente, siendo $V(\mathbf{r})$ negativa. La suma de dichas energías da la densidad de energía electrónica total de la distribución de carga.

$$H(\mathbf{r}) = G(\mathbf{r}) + V(\mathbf{r}) \quad (2.40)$$

Combinando las ecuaciones (2.39) y (2.40) se obtiene la relación:

$$G(\mathbf{r}) = \frac{\hbar^2}{4m} \nabla^2 \rho(\mathbf{r}) - H(\mathbf{r}) \quad (2.41)$$

Como $G(\mathbf{r})$ siempre es positiva, necesariamente se debe cumplir la condición:

$$\frac{\hbar^2}{4m} \nabla^2 \rho(\mathbf{r}) > H(\mathbf{r}) \quad (2.42)$$

A partir de la ecuación (2.41) se puede deducir que la energía cinética dominará sobre la energía potencial cuando $\frac{\hbar^2}{4m} \nabla^2 \rho(\mathbf{r}) > 0$ y $H(\mathbf{r}) > 0$. Este caso corresponde a interacciones que no implican acumulación significativa de densidad electrónica en la zona internuclear. También se cumplirá que $|V_{bcp}|/G_{bcp} < 1$, desigualdad característica de interacciones de van der Waals, enlaces de hidrógeno o enlaces iónicos.

En cambio, si $\frac{\hbar^2}{4m} \nabla^2 \rho(\mathbf{r})$ es negativo, $H(\mathbf{r})$ también lo será, y entonces el término de energía potencial dominará sobre el de energía cinética. Esto implica una acumulación local de densidad electrónica característica de los enlaces covalentes.

Finalmente, si $\frac{\hbar^2}{4m} \nabla^2 \rho(\mathbf{r}) > 0$ y $H(\mathbf{r}) < 0$, quiere decir que $2G(\mathbf{r}) > V(\mathbf{r})$. Este caso corresponde a interacciones de capa cerrada, cuya naturaleza es principalmente electrostática aunque con alguna aportación covalente.

2.2.2. Interacciones no covalentes

Aunque el método AIM permite visualizar los puntos críticos y caracterizar las interacciones de capa cerrada o de compartición de electrones, en términos del signo del laplaciano de la densidad, $\nabla^2 \rho(\mathbf{r})$, no es un método ideal para visualizar y diferenciar entre las interacciones puramente electrostáticas, ya que todas ellas tienen valores positivos de $\nabla^2 \rho(\mathbf{r})$. Para estos casos es interesante usar otros métodos complementarios como el recientemente publicado por Johnson y colaboradores [Johnson et al., 2010], que

permite visualizar *interacciones no covalentes* (NCI) como *isosuperficies de bajo gradiente reducido* (RDG) y baja densidad electrónica. El RDG normalizado y adimensional viene dado por la expresión:

$$s(\mathbf{r}) = \frac{1}{C_s} \frac{|\nabla \rho(\mathbf{r})|}{\rho(\mathbf{r})^{4/3}} \quad (2.43)$$

donde $C_s = 2(3\pi^2)^{1/3}$ es la constante de Fermi. Cuando $\rho \rightarrow 0$, s tiende a infinito excepto en la región cercana al punto crítico, donde $\nabla \rho \rightarrow 0$ predomina, provocando un pico intenso que tiende a cero como muestra la figura 2.3. Las depresiones con $s = 0$ pueden corresponder a puntos bcp o rcp, dependiendo del signo del segundo autovalor.

A partir de la densidad y sus valores propios se puede identificar tanto interacciones débiles enlazantes (puentes de hidrógeno) como no enlazantes (van der Waals) y antienlazantes (repulsiones estéricas). La figura 2.3 muestra un ejemplo del dímero del fenol donde se pueden diferenciar las distintas regiones.

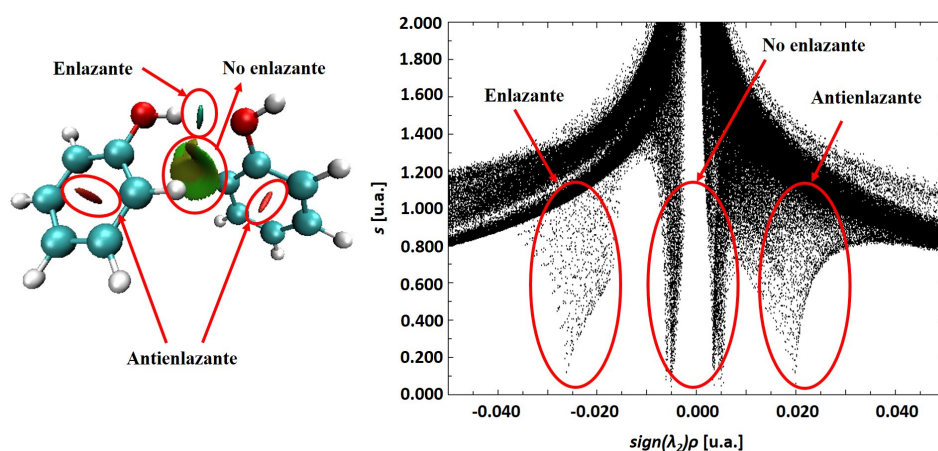


Figura 2.3: Análisis NCI del dímero del fenol.

Para identificar las zonas de NCI y distinguir su fortaleza de acuerdo con la magnitud de $\rho(\mathbf{r})$ se analiza el producto del RDG, s , por el signo del segundo autovalor la matriz hessiana de la densidad, λ_2 . El signo de este autovalor ayuda a distinguir si dichas interacciones no covalentes son de naturaleza atractiva, $(\lambda_2)\rho < 0$, o repulsiva, $(\lambda_2)\rho > 0$. Como muestra la figura 2.3, si el valor de $(\lambda_2)\rho$ es cercano cero es característico de interacciones muy débiles de van der Waals.

2.2.3. Orbitales localizados

Otro análisis topológico fue propuesto por Schmider y Becke [Schmider and Becke, 2000] y se fundamenta en el *localizador de orbitales localizados* (LOL). Este análisis se basa en la definición de una función, $v(\mathbf{r})$, que permite localizar las regiones de alta densidad electrónica en el enlace definidas por densidades de energía cinética bajas. Es decir, localizar aquellas zonas que presentan un aumento de densidad en el enlace porque se ha producido una disminución de la energía cinética respecto al modelo de átomos independientes. Esta función reconoce que los gradientes de orbitales localizados son ampliados cuando se superponen orbitales localizados.

La función, $v(\mathbf{r})$, viene definida por la ecuación (2.44), y es una medida relativa de la energía cinética local que toma valores altos en las regiones de densidad de energía cinética baja en comparación con la correspondiente del gas de electrones.

$$v(\mathbf{r}) = \frac{\tau(\mathbf{r})}{[1 + \tau(\mathbf{r})]} \quad (2.44)$$

donde,

$$\tau(\mathbf{r}) = \frac{(3/5) (3\pi^2)^{2/3} \rho(\mathbf{r})^{5/3}}{\sum_i |\nabla \psi_i|^2} \quad (2.45)$$

Cuando $\tau(\mathbf{r})$ es igual a la unidad, $v(\mathbf{r}) = 0.5$, lo que corresponde a aquellas regiones donde la energía cinética local de los electrones es la misma que para el gas de electrones de la misma densidad. En cambio, valores de $v(\mathbf{r}) < 0.5$ significan que los electrones tienen una energía cinética mayor a la esperada de su densidad local. Y las regiones con valores de $v(\mathbf{r}) > 0.5$ se caracterizan por electrones relativamente lentos, identificados con los enlaces y con los pares solitarios. LOL es una herramienta útil en el estudio de los enlaces. Los dominios de la localización electrónica pueden ser obtenidos representando $v(\mathbf{r})$ en gráficos de una o tres dimensiones. La figura 2.4 muestra un ejemplo para el dímero del fenol. La figura 2.4 a) representa la localización electrónica del dímero del fenol en tres dimensiones y, la figura 2.4 b) reproduce la interacción entre el hidrógeno de un fenol y el oxígeno del otro fenol en una dimensión.

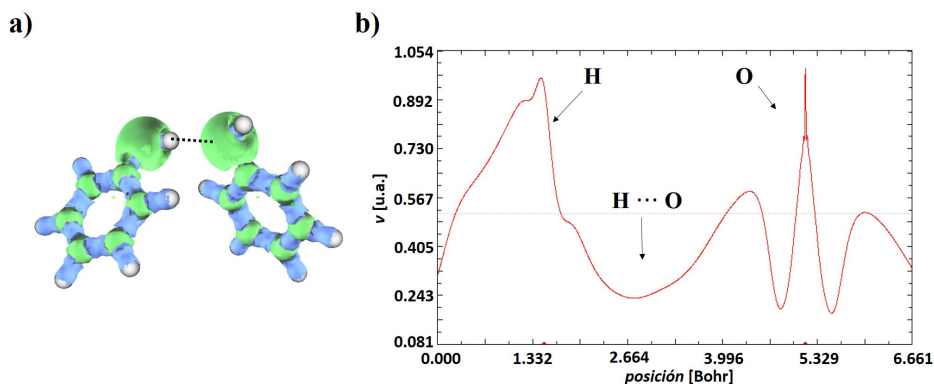


Figura 2.4: a) Localización electrónica del dímero del fenol en tres dimensiones con cota ± 0.3 y b) su interacción $\text{H}\cdots\text{O}$ en una dimensión.

2.2.4. Orbitales naturales

El análisis de los *orbitales naturales de enlace* (NBOs) [Foster and Weinhold, 1980, Reed and Weinhold, 1983, Reed et al., 1985, Reed and Weinhold, 1985, Reed et al., 1988] permite evaluar la transferencia de carga y la energía de perturbación de segundo orden, $E(2)$, para conocer la estabilización de la estructura molecular. Este análisis determina los posibles porcentajes más altos de la densidad electrónica correspondiente a una estructura exacta natural de Lewis, permitiendo así conocer la naturaleza del enlace. La energía de estabilización para una interacción donador-aceptor asociada a la deslocalización es estimada mediante la siguiente ecuación:

$$E(2) = \Delta E_{ij} = q_i \frac{(F_{ij})^2}{\epsilon_j - \epsilon_i} \quad (2.46)$$

donde q_i es la ocupación del orbital donador, F_{ij} es el elemento fuera de la diagonal de la matriz de Fock en NBO, y ϵ_j y ϵ_i son los elementos de la diagonal (energías orbitales) del donador, i , y del aceptor, j .

El análisis NBO se basa en un procedimiento para transformar los orbitales canónicos en términos de orbitales localizados. La transformación de *orbitales atómicos* (AOs) en *orbitales moleculares* (MOs) no es directa. La ecuación (2.47) muestra los intermedios de la secuencia de dicha transformación. Los AOs de la base se transforman mediante *orbitales naturales atómicos* (NAOs) y *orbitales naturales híbridos* (NHOs), en *orbitales naturales de enlace* (NBOs).

$$AOs \rightarrow \left\{ \begin{array}{c} NAOs \\ NHOs \end{array} \right\} \rightarrow NBOs \rightarrow NLMOs \rightarrow MOs \quad (2.47)$$

Los NBOs obtenidos a lo largo de este camino tienen una ocupación

máxima idealmente cercana a dos, y pueden ser interpretados en términos de las estructuras de Lewis, en las cuales las funciones asociadas a dos centros son identificadas con enlaces y las funciones de un centro como pares solitarios. La figura 2.5 muestra un ejemplo de la representación gráfica de los NBOs y MOs frontera del dímero del fenol.

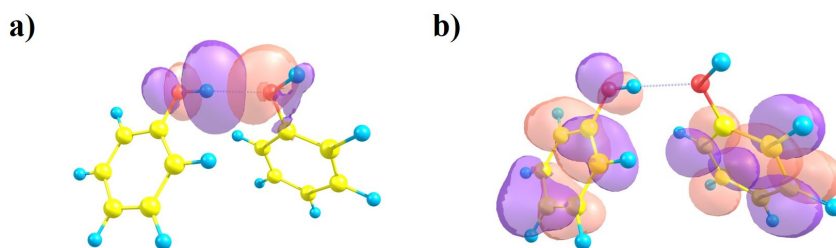


Figura 2.5: a) NBOs y b) MOs del dímero del fenol.

2.2.5. Átomos deformados en moléculas

El método de *átomos deformados en moléculas* (DAM) [Fernández Rico et al., 2004, Fernández Rico et al., 2005] permite representar la densidad electrónica molecular obtenida de cualquier cálculo LCAO en términos de contribuciones pseudoatómicas definidas con un criterio de deformación mínima basado en el comportamiento del potencial de largo alcance. [Fernández Rico et al., 1999, Fernández Rico et al., 2002] Los fragmentos atómicos, $\rho^A(\mathbf{r}_A)$, resultan de asignar completamente a cada centro A sus distribuciones monocéntricas, $\chi_i^A \chi_j^A$, y una parte, $d_{A,ij}^{AB}(\mathbf{r})$, de cada distribución bicéntrica asociada a él (con $\chi_i^A \chi_j^B = d_{A,ij}^{AB} + d_{B,ij}^{AB}$).

$$\rho(\mathbf{r}) = \sum_{A=1}^M \rho^A(\mathbf{r}_A) = \sum_{A=1}^M \left[\sum_{i \in A, j \in A} \rho_{ij}^{AA} \chi_i^A \chi_j^A + \sum_{B \neq A} \sum_{i \in A, j \in B} \rho_{ij}^{AB} d_{A,ij}^{AB} \right] \quad (2.48)$$

Esta partición asegura que las densidades atómicas reproduzcan exactamente la densidad completa y, además, que las densidades pseudoatómicas puedan ser representadas en términos de un desarrollo rápidamente convergente en productos de armónicos regulares por factores radiales.

$$\rho^A(\mathbf{r}_A) = \sum_{l=0}^{\infty} \sum_{m=-l}^l z_l^m(\mathbf{r}_A) \rho_{lm}^A(\mathbf{r}_A) \quad (2.49)$$

Los factores radiales, a su vez, son representados por tramos en términos de funciones analíticas para facilitar su posterior uso.

Entre las características de este método está el hecho de que permite analizar la densidad asociada a átomos individuales o grupos de átomos (grupos funcionales) dentro de la molécula, así como examinar las deformaciones de la densidad electrónica causadas por el entorno molecular [Hernández-Rodríguez et al., 2013, Galano et al., 2014]. Estas deformaciones se definen por el desarrollo dado por las ecuaciones (2.48) y (2.49), excluyendo en esta última los términos correspondientes a $l = 0$.

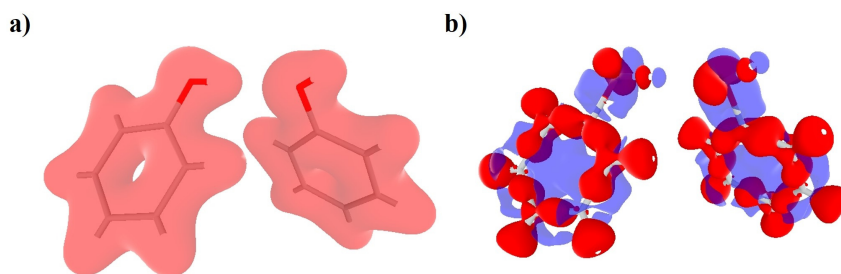


Figura 2.6: a) Densidad completa y b) deformaciones de la densidad electrónica del dímero del fenol.

La figura 2.6 muestra la representación de la densidad completa y las deformaciones de la densidad electrónica para el ejemplo del dímero del fenol. La densidad completa es representada con una cota de 0.05 y las

deformaciones de la densidad con una cota de ± 0.01 . Las regiones de disminución y concentración de la densidad electrónica son representadas en azul y rojo, respectivamente.

2.3. Modelización molecular aplicada a la simulación de procesos

La simulación de procesos químicos aplicados a la industria que implican fases líquidas requiere disponer de datos fisicoquímicos de los sistemas implicados, tales como densidades, viscosidades, temperaturas de ebullición, etc. En los simuladores existentes, cuando es posible, suelen tomarse los valores disponibles en la bibliografía. No obstante, a menudo no se dispone de esos valores para los sistemas en que uno está interesado. En esos casos es preciso determinarlos, lo que no siempre es posible hacer de manera empírica, bien porque se requieran procedimientos muy costosos o incluso porque la medida experimental sea inviable. La alternativa disponible para cubrir estas lagunas de datos es la estimación mediante modelización.

Una primera posibilidad de modelización son los métodos UNIFAC basados en la contribución de grupos funcionales y en la ecuación UNIQUAC. Los métodos UNIFAC [Fredenslund et al., 1975, Fredenslund et al., 1977] han sido comúnmente usados para estimar las propiedades críticas de muchas sustancias cuando no se dispone de valores experimentales. Estos métodos consisten en suponer que los valores de las propiedades vienen determinados por un efecto aditivo de los valores asignados a los grupos funcionales presentes en la molécula. Con esta suposición, en la práctica se parte de datos experimentales obtenidos de una gran base de datos de

sustancias y se realiza un ajuste multivariado para obtener parámetros de los grupos funcionales. Para estudiar las propiedades de una sustancia concreta se utiliza cada uno de los grupos que contenga la sustancia. No obstante, la aplicación de este tipo de técnicas requiere que se disponga de datos en sistemas parecidos al de interés, lo que no siempre es posible.

2.3.1. Metodología COSMO

Como alternativa a esta modelización mediante grupos funcionales, se desarrolló la metodología COSMO [Klamt and Schüürmann, 1993] con la finalidad de estimar propiedades termofísicas y de transporte de fluidos o sustancias puras y mezclas en fase líquida, a partir únicamente de la información obtenida mediante cálculos de la estructura y propiedades de las moléculas individuales que componen el sistema.

La metodología COSMO surge del intento de conectar el estudio de las propiedades estructurales de las moléculas con la resolución práctica de los problemas que se presentan en la ingeniería de procesos. De esta manera, se comenzó a aplicar con éxito en la identificación, la evaluación y el diseño de compuestos y mezclas con propiedades específicas para aplicaciones industriales concretas como agentes extractores, absorbentes, *entrainers* en destilación extractiva, etc. La metodología COSMO dio lugar a su vez al desarrollo de procedimientos para la estimación de propiedades fisicoquímicas mediante tratamientos estadísticos. Actualmente se pueden encontrar dos versiones de estos procedimientos: la denominada COSMO-RS [Klamt, 1995] desarrollada por Klamt en 1995, y la conocida como COSMO-SAC [Lin and Sandler, 2002] desarrollada por Lin y Sandler en 2002.

La metodología COSMO puede resolver problemas concretos de ingeniería química relacionados con el cálculo de coeficientes de actividad y otras propiedades termofísicas de compuestos en fase condensada. Resulta especialmente destacable el hecho de que el método COSMO-RS permite emplear los resultados proporcionados por los métodos de modelización molecular en la predicción de las propiedades termofísicas de fluidos de interés industrial [Klamt et al., 1998, Klamt and Eckert, 2000, Klamt and Eckert, 2003]. Así, COSMO-RS se ha aplicado a la predicción de propiedades como presiones de vapor, entalpías de vaporización, entalpías y energías libres de exceso, solubilidades de sólidos y gases en líquidos, coeficientes de partición, coeficientes de actividad, densidades, temperaturas de ebullición y los datos de equilibrio líquido-vapor, líquido-líquido y sólido-líquido de compuestos puros y mezclas. También se ha usado para la selección de compuestos con propiedades específicas en aplicaciones concretas como el diseño y optimización de compuestos con determinadas propiedades.

En la aplicación de la metodología COSMO a la determinación de propiedades conviene distinguir dos categorías de propiedades: las que tienen su base en la estimación de volúmenes y áreas moleculares en la etapa del método correspondiente a los cálculos mecanocuánticos, y las que se estiman a partir del cálculo estadístico de los coeficientes de actividad de los componentes en una mezcla, es decir las que son aplicaciones COSMO-RS propiamente dichas.

De esta forma, COSMO ha abierto una oportunidad a la hora de incorporar información sobre propiedades termofísicas a los programas informáticos desarrollados para la simulación de procesos [Aspen Technology, 2013] a partir de los resultados obtenidos mediante cálculos teóricos realizados a

nivel molecular.

En la metodología COSMO, se parte de la estructura de las moléculas individuales que forman el sistema consideradas aisladamente. Puesto que en fase líquida la interacción de unas moléculas con otras no es en absoluto despreciable, se pasa del modelo de molécula aislada a otro de molécula embebida en un medio disolvente (las restantes moléculas) considerando que la molécula, en el seno del disolvente, se encuentra encerrada dentro de una *cavidad*. El efecto del medio se modeliza entonces mediante una distribución de carga de polarización, $P^X(\sigma)$, que se sitúa en la superficie de la cavidad y cuyo efecto es apantallar completamente el campo eléctrico generado por la molécula (o, en la práctica, hacer nulo el potencial electrostático sobre dicha superficie) [Klamt, 2005]. En la figura 2.7 se muestra una imagen de la descomposición de un líquido en cavidades asociadas a las moléculas que lo forman. La cavidad se define a partir de esferas centradas sobre los átomos y cuyos radios [Bondi, 1964] se relacionan con los correspondientes radios de van der Waals (mediante un factor multiplicativo que habitualmente se toma igual a 1.2). La distribución de carga de polarización sobre la superficie de la cavidad se determina resolviendo las ecuaciones que anulan el potencial electrostático resultante de la distribución de carga molecular y de la carga de polarización sobre la superficie de la cavidad [Klamt and Jonas, 1996].

Como la distribución de carga de polarización es una función continua (de \mathbb{R}^2) el problema se resuelve mediante una discretización de la superficie de la cavidad en regiones denominadas segmentos (*patches*) de tamaño apropiado. La asignación de cargas sobre los segmentos permite definir el denominado perfil sigma (σ -*profile*) que es característico de la distribución de cargas sobre la superficie de la cavidad. Este perfil es un histograma de frecuencias, donde el papel de la variable independiente corresponde

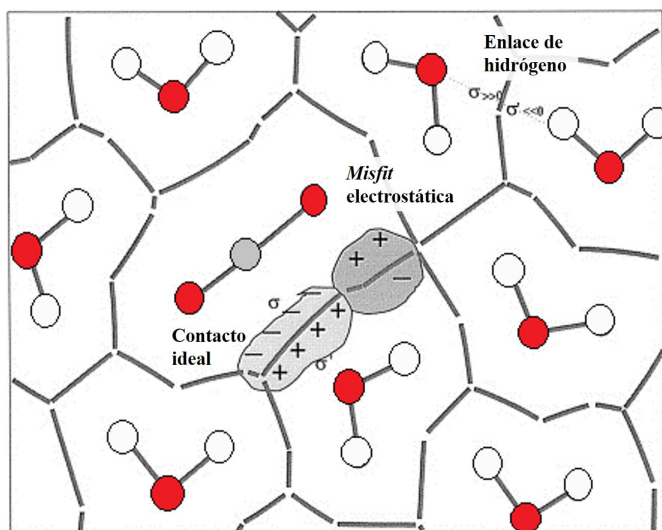


Figura 2.7: Distribución de la carga polarizada en la interfase soluto-disolvente según el método COSMO.

a los valores de densidad de carga discretizados (tomando típicamente un intervalo de densidad de carga de longitud constante e igual a $\pm 0.03 \text{ e}/\text{\AA}^2$) y la frecuencia o probabilidad, $p(\sigma)$, de cada intervalo de carga es proporcional a la suma de áreas de los segmentos cuyas densidades de cargas se encuentran dentro del intervalo. Para evitar efectos indeseables de la discretización se procede a un suavizado del perfil sigma.

Hasta aquí, lo expuesto corresponde al modelo COSMO. Posteriormente, Klamt sugirió la posibilidad de tratar las interacciones entre las moléculas del sistema en términos de interacciones entre pares de segmentos y, mediante el perfil sigma y bajo la suposición de que todos los segmentos pueden interaccionar con todos, pasar de un esquema de interacciones en tres dimensiones a una estadística monodimensional. Esta es la base del que Klamt denominó CONductor like Screening MOdel for Real Solvent (COSMO-RS), y en el que juega un papel fundamental un nuevo tipo de

potencial químico, asociado a los segmentos, que se calcula a partir de perfil sigma y, por ello, recibe el nombre de potencial sigma (σ -potential).

Es importante tener en cuenta que en este tratamiento se pasa de lo que sería una estadística basada en las interacciones entre moléculas reales (interacciones que realmente dependen de seis dimensiones) a otra de tipo monodimensional basada en las interacciones entre segmentos, lo que simplifica de manera extraordinaria el problema matemático.

De esta manera, la estimación de propiedades macroscópicas relacionadas con la interacción se hace a partir del potencial sigma.

En la descripción de sistemas formados por una única sustancia, la aplicación de los métodos COSMO y COSMO-RS es directa y sencilla ya que implica un único perfil sigma y un único potencial sigma.

En el caso de disoluciones (mezclas), el procedimiento es parecido, con la salvedad que ahora son dos o más tipos de sustancias las presentes en el sistema y para cada una hay un perfil sigma y un potencial sigma. Cuando hay presente más de un soluto se puede definir un perfil sigma promedio para los solutos como:

$$P_S(\sigma) = \sum_{i \in S} x_i \cdot P^{x_i}(\sigma) \quad (2.50)$$

donde x_i son las fracciones molares de los solutos presentes en la disolución y $P^{x_i}(\sigma)$ es la distribución de carga de polarización sobre la superficie molecular.

Una vez caracterizado el estado energético del soluto en la disolución a nivel mecanocuántico unimolecular, el método COSMO-RS desarrolla un innovador y eficiente procedimiento termoestadístico que permite calcular los coeficientes de actividad de los componentes en la mezcla. A partir de aquí es posible evaluar las propiedades termodinámicas, termofísicas y de

equilibrio de la mezcla.

El método COSMO-RS calcula la energía de interacción entre las moléculas de soluto y disolvente, $E(\sigma, \sigma')$, evaluando el contacto de una región de la superficie molecular de área efectiva, a_{eff} , considerando que los segmentos en contacto de las cavidades del disolvente y el soluto tienen densidades de carga polarizada σ y σ' , respectivamente. El método COSMO-RS establece que interacciones entre moléculas en un fluido son de tres tipos: electrostáticas, enlace de hidrógeno y van der Waals. Estas interacciones se modelizan incluyendo para su formulación matemática parámetros ajustados por comparación con datos experimentales. Una vez calculada la energía de interacción soluto-disolvente es posible evaluar en términos termodinámicos clásicos el estado termodinámico de los componentes en la mezcla. Para ello se recurre a un tratamiento termoestadístico cuya expresión de partida es la que define el potencial químico de un segmento de densidad de carga en el sistema S como:

$$\mu_S(\sigma) = -\frac{R \cdot T}{a_{eff}} \ln \left(\int P_S(\sigma') \cdot \exp \left\{ \frac{a_{eff} \cdot (\mu_S(\sigma') - E(\sigma, \sigma'))}{R \cdot T} \right\} \cdot d\sigma' \right) \quad (2.51)$$

donde $\mu_S(\sigma)$ es una medida de la afinidad del sistema S por un segmento de superficie de polaridad σ . Formalmente, es el potencial químico de un área de contacto molecular promedio a_{eff} y densidad de carga polarizada σ en el conjunto S a la temperatura T . Conviene notar que la ecuación (2.51) incluye en el integrando el propio potencial químico que se está definiendo, por lo que debe resolverse con un procedimiento iterativo [Klamt, 2011]. Esto se suele hacer partiendo de una aproximación inicial consistente en tomar $\mu_S(\sigma') = 0$.

A partir de la ecuación (2.51) se puede determinar el potencial químico

de una molécula X en el líquido S :

$$\mu_S^X = \mu_{R,S}^X + \mu_{C,S}^X = \int P^X(\sigma) \cdot \mu_S(\sigma) \cdot d\sigma - \lambda_C \cdot R \cdot T \cdot \ln A_S \quad (2.52)$$

donde los términos $\mu_{R,S}^X$ y $\mu_{C,S}^X$ son las contribuciones de tipo residual y combinatorio del potencial químico, λ_C es un parámetro ajustable y A_S es el valor promedio del área del disolvente debida a la energía libre parcial de Gibbs.

Finalmente, a partir del potencial químico se puede determinar el coeficiente de actividad (γ) del soluto X en el disolvente S según:

$$\gamma_S^X = \exp\left(\frac{\mu_S^X - \mu_X^X}{R \cdot T}\right) \quad (2.53)$$

con lo que resulta accesible la descripción completa del estado termodinámico del soluto X en la disolución S .

Como se puede observar en la figura 2.8 en el perfil sigma de un componente puro se puede distinguir tres regiones fundamentales. En la región central del histograma (verde) dan máximos de $P^X(\sigma)$ los átomos o grupos atómicos poco o nada polarizados, característicos de las moléculas apolares, aromáticas y alifáticas. En las regiones de ambos extremos aparecen las contribuciones de los átomos o grupos atómicos polarizados, propios de las moléculas polares. Los máximos localizados para valores negativos de carga de polarización, σ , (azul) corresponden a los grupos atómicos ácidos, electrófilos, dadores de enlaces de hidrógeno, que interactúan atractivamente con medios de carga negativa. Los máximos localizados para valores positivos de carga de polarización, σ , (rojo) corresponden a los grupos atómicos básicos, nucleófilos, aceptores de enlaces de hidrógeno, que interactúan atractivamente con medios de carga positiva.

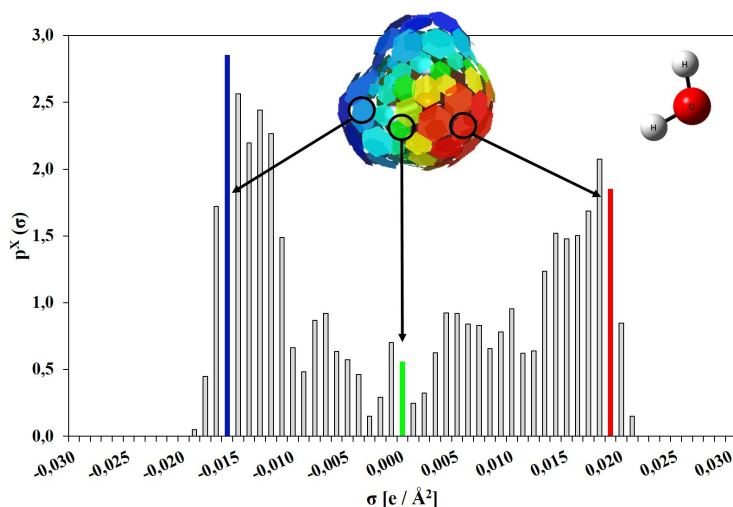


Figura 2.8: Perfil sigma del agua.

A partir del perfil sigma, el método COSMO permite definir un potencial químico asociado al conjunto de segmentos representado como un potencial sigma. La idea subyacente es la de transformar el estudio de la estadística de las interacciones entre pares (o tríos, cuartetos, etc) de sistemas, un problema multidimensional muy costoso de abordar, en un problema de interacciones entre pares de segmentos.

El potencial sigma permite evaluar la capacidad de interacción entre compuestos. Así, en una mezcla de dos componentes, valores negativos de potencial químico de uno de los componentes en la región de valores grandes del perfil sigma del otro indican una interacción atractiva entre ambos y, por tanto, entalpías de exceso negativas para la mezcla. Por el contrario, valores positivos de potencial químico de un componente en la región de valores grandes del perfil sigma del otro indican una interacción repulsiva y, por tanto, entalpías de exceso positivas. Por último, los valores de potencial químico de una sustancia próximos a cero en una región de σ

son un indicador de tolerancia a la mezcla con sustancias cuyo perfil sigma se concentre en esa región. En términos termodinámicos clásicos eso supone entalpías de exceso próximas a cero. Así, la figura 2.9 muestra que el agua interactúa atractivamente ante medios de polaridad negativa ($\mu(\sigma) < 0$ y $\sigma < -0.01 \text{ e}/\text{\AA}^2$) y positiva ($\mu(\sigma) < 0$ y $\sigma > -0.01 \text{ e}/\text{\AA}^2$).

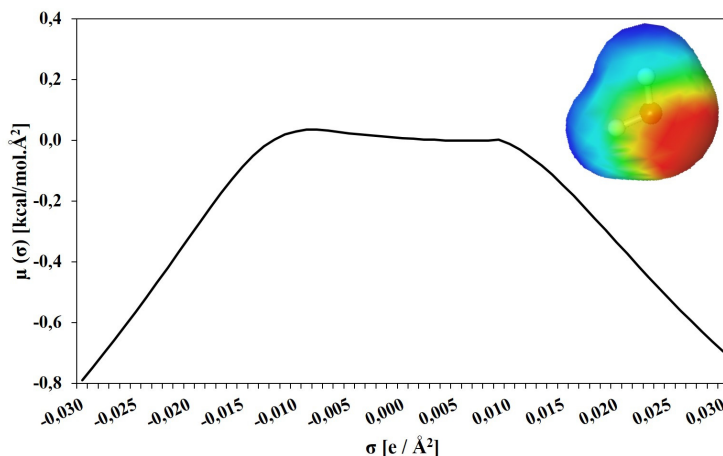


Figura 2.9: Potencial sigma del agua.

Finalmente, la figura 2.10 muestra un esquema del procedimiento COSMO-RS para el cálculo de las propiedades termofísicas de los fluidos que consta de:

- (i) El cálculo mecanocuántico de la interacción soluto-disolvente.
- (ii) El cálculo de los perfiles y potenciales sigma.
- (iii) El tratamiento termoestadístico de la interacción que conduce a la estimación de las propiedades del fluido.

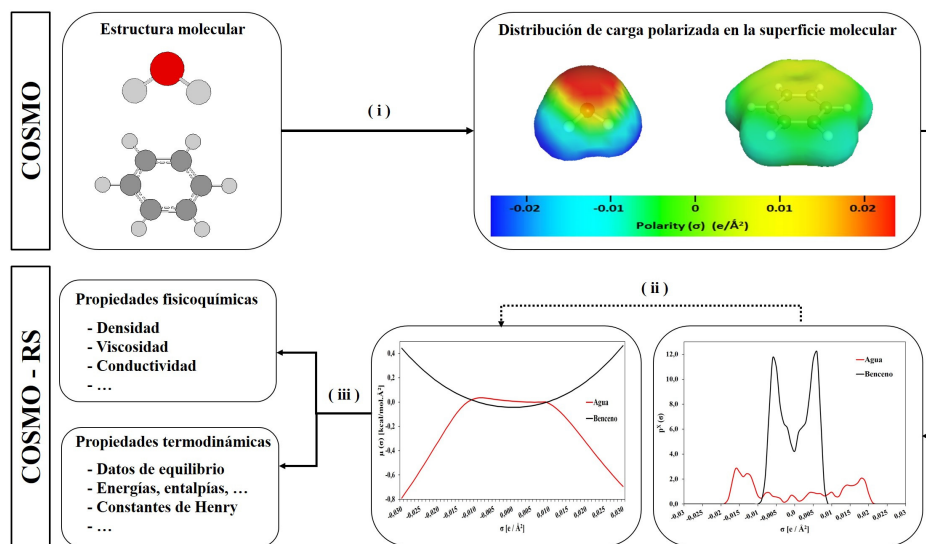


Figura 2.10: Procedimiento COSMO-RS para el cálculo de las propiedades termodinámicas de los fluidos.

2.3.2. Aplicación a los LIs

El modelo COSMO fue desarrollado originalmente para la predicción de propiedades de disolventes orgánicos convencionales, como alternativa a los métodos UNIFAC. Los llamados métodos de contribución de grupos han sido comúnmente usados para estimar las propiedades críticas de muchas sustancias cuando no se dispone de valores experimentales. Sin embargo, la bibliografía es escasa con respecto a métodos para determinar las “hipotéticas” propiedades críticas de los LIs. De este origen dan testimonio las bases de datos donde se recoge información sobre este tipo de sistemas. El estudio de los LIs también está presente en el desarrollo de la metodología COSMO. No obstante, la información disponible sobre los LIs dentro de la metodología COSMO es en muchos casos insuficiente. Esto no debe resultar extraño si se tiene en cuenta el gran número de LIs que es posible generar a partir de la combinación de un número pequeño de aniones y

cationes apropiados. De hecho, la estructura de los LIs que habitualmente se utiliza en las estimaciones COSMO genera importantes discusiones y posiciones encontradas. Si a todo esto se añade el hecho de que los LIs se pueden encontrar completamente disociados, formando pares iónicos (agregados moleculares) o parcialmente disociados en disolución, parece clara la conveniencia de disponer de procedimientos que permitan ir acrecentando de una manera sistemática la información sobre este tipo de sistemas con vistas a su diseño como disolventes específicos para los diferentes procesos industriales.

Uno de los problemas fundamentales al aplicar la metodología COSMO a los LIs es el modelo que se utiliza para representarlos. Los creadores de COSMO-RS, Klamt y colaboradores, utilizan casi exclusivamente el modelo de iones independientes, C+A. La base de datos de COSMO-RS está construida de esta manera y contiene cientos de estructuras. No obstante, los resultados obtenidos hasta ahora no permiten obtener conclusiones claras acerca de la mayor conveniencia de un modelo de iones independientes o uno de par iónico, CA. Así, algunas propiedades son descritas mejor por el modelo C+A y otras por el modelo CA. En el caso de LIs complejos (cationes y/o aniones complejos estructuralmente), la representación del LI como una “pseudo-molécula” mediante el modelo CA conduce a la aparición de varios mínimos locales, correspondientes a distintos conformeros estables del sistema. Esta es una situación más compleja que la encontrada en el modelo C+A. Así, la representación de los LIs como pares iónicos plantea la necesidad de encontrar una estructura de mínima energía para el conjunto formado por el catión más el anión. Esta tarea entraña notables dificultades como el hecho de que los cationes y los aniones sean agrupaciones independientes de átomos, que determina que las posibles estructuras de partida

(*inputs*) del proceso de optimización sean mucho más numerosas que las que aparecen en aquellos casos en que existen enlaces covalentes entre los grupos que conforman la molécula. Esto quiere decir que la existencia de pares iónicos en el sistema da lugar a un mayor número de conformaciones accesibles. Por esta misma razón el número de estructuras metaestables que representan mínimos locales de energía en la hipersuperficie de energía potencial del sistema puede ser mayor que en agregados moleculares convencionales. Cuando los LIs poseen cationes y/o aniones con cadenas relativamente largas existe la posibilidad de que surjan conformaciones debidas a la rotación de los grupos atómicos con respecto a los enlaces simples de la cadena. Como las distancias entre el catión y el anión en el par iónico son, de forma general, mayores que las distancias interatómicas en las moléculas reales, a veces los métodos mecanocuánticos (dependiendo del nivel teórico de cálculo empleado) son incapaces de describir correctamente las interacciones entre los dos fragmentos del par iónico, lo que afecta a los valores de la energía electrónica total calculada para el sistema. Aquí debe tenerse en cuenta que la interacción entre el catión y el anión del par iónico es una interacción coulombiana entre estructuras de capa cerrada considerablemente más débil que la existente en un enlace covalente.

Los LIs han sido objeto de múltiples estudios experimentales y teóricos y constituyen una importante decisión en los cálculos COSMO. Klamt trata de forma sistemática los LIs como mezclas equimolares de los correspondientes cationes y aniones, es decir como mezclas pseudo-binarias. De hecho, en el programa COSMOtherm [Eckert and Klamt, 2013], en el que se realiza el cálculo estadístico de las propiedades fisicoquímicas, la posibilidad de crear una fase líquida iónica supone la selección del catión y el anión individuales que componen el LI. De acuerdo con esta metodología en las

bases de datos de COSMOlogic [Diedenhofen et al., 2012] para LIs solo existen iones independientes, o dicho de otro modo, no existen los pares iónicos. En este trabajo sí se va a considerar la existencia de pares iónicos y la selección del modelo en función de la propiedad que se desee predecir.

2.3.3. Cálculos COSMO

Los cálculos mecanocuánticos COSMO son grandes consumidores tanto de tiempo como de recursos de *hardware* pero el *software* [Frisch et al., 2003] que los implementa permite conservar la salida en forma de archivos (con extensión *.cosmo*) que se pueden ir coleccionando en bases de datos. De esta forma los cálculos mecanocuánticos se realizan una única vez para cada sistema. Los ficheros *.cosmo* contienen toda la información relativa a la distribución de carga polarizada sobre la superficie molecular y los datos de partida para los cálculos termoestadísticos. En la práctica, los ficheros *.cosmo* generados por los cálculos COSMO se emplean como ficheros de entrada (*inputs*) para los cálculos COSMO-RS.

Los cálculos COSMO corresponden a un nivel de cálculo formado por BVP86 (B88-VWN-P86) como funcional y como base de cálculo TZVP/DGA1 considerando el efecto del disolvente. Este método de cálculo es utilizado por los creadores de COSMO para generar la base de datos de líquidos iónicos así como en la parametrización del método COSMO-RS. El método COSMO reconoce que las moléculas en fase líquida son estructuras polarizables. Para considerar el efecto del disolvente sobre la molécula del soluto supone que está embebida en un medio continuo del disolvente de constante dieléctrica infinita.

Capítulo 3

Estudio conformacional de los LIs

En este capítulo se aborda el estudio conformacional de los LIs, ya que la existencia de confórmeros tiene gran trascendencia a la hora de estimar sus propiedades fisicoquímicas.

Los LIs pueden adoptar diferentes conformaciones en función de la complejidad de los iones que los componen. En este punto, resulta conveniente resaltar que la búsqueda de los mínimos conformacionales en los LIs está lejos de ser un problema trivial, debido a su número, al gran número de grados de libertad del sistema y a la relativamente débil intensidad de algunas de las interacciones implicadas. Por este motivo, en este trabajo se ha desarrollado una estrategia para la localización de estas estructuras conformacionales y, una vez identificadas la estructuras, se ha analizado su influencia en la estimación de propiedades como su temperatura de ebullición, su densidad y su viscosidad mediante el método COSMO-RS. El LI escogido para ilustrar este estudio es el cloruro de 1-butil-3-metilimidazolio, en adelante C_4mimCl . Este LI está compuesto por el catión 1-butil-3-metilimidazolio, C_4mim^+ ,

y el anión cloruro, Cl^- . El catión imidazolio es de los más investigados para formar LIS y por tanto del que se dispone más bibliografía. El tamaño medio del catión y la simplicidad del anión hace favorable su estudio conformacional. Se ha optimizado la geometría de cada una de las estructuras moleculares individuales, y se ha procedido a estimar las propiedades fisicoquímicas con COSMO y COSMO-RS para cada estructura y para el conjunto considerado como una mezcla estadística de estructuras. La figura 3.1 muestra la numeración utilizada en este estudio para los átomos más relevantes del C_4mimCl .

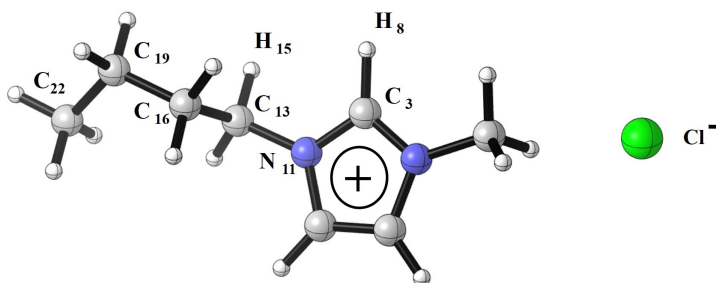


Figura 3.1: Numeración más significativa del C_4mimCl .

3.1. Optimización de la geometría

De acuerdo con lo visto en la sección 2.1.1, los mínimos locales de la hipersuperficie de potencial corresponden a conformaciones estables del sistema. Por contra, los puntos silla se asocian a estados de transición. Para localizar las posiciones de los mínimos, se recurre a lo que se conoce como *optimización de la geometría*, que forma parte de las utilidades proporcionadas por los programas de cálculo de la estructura molecular.

La existencia de más de un mínimo local hace que la convergencia en el proceso de optimización de la geometría dependa en gran manera del punto de partida. En ocasiones, el gradiente puede ser también un factor importante en la localización de los mínimos, en especial si se trata de hipersuperficies muy abruptas o muy planas.

La optimización de la geometría es, por tanto, un proceso iterativo y comienza con una geometría de partida para el siguiente proceso:

- Se calcula la energía y sus derivadas con respecto a las posiciones de los núcleos en el punto correspondiente a la geometría considerada.
- Se efectúa un desplazamiento de las coordenadas en dirección opuesta al gradiente de la energía.
- Se determina si se ha alcanzado el mínimo mediante la aplicación de algún criterio de convergencia (habitualmente sobre el módulo el gradiente). Si no se ha alcanzado, se vuelve al primer paso y se repite el proceso. Si se ha alcanzado, el proceso finaliza.

Como se discutió en la sección 2.1.1, los mínimos locales, cuando están separados por barreras pequeñas, corresponden a *confórmeros* del sistema. El mínimo absoluto corresponderá, por tanto, al *confórmero* más estable.

La calidad de los cálculos viene determinada por el nivel de cálculo y la base empleada. El tamaño de los sistemas correspondientes a los LIs limita de manera considerable el nivel de cálculo aplicable. Los métodos basados en el funcional de la densidad han sido seleccionados en este trabajo, porque proporcionan resultados aceptables con un coste computacional asumible. En particular, se ha seleccionado un funcional de intercambio (S+B88) y un funcional de correlación local (VWN(V)+P86).

En el primero, S es el funcional de intercambio local propuesto por Slater [Hohenberg and Kohn, 1964, Kohn and Sham, 1965, Slater, 1974]; y B88 es el funcional de intercambio con corrección del gradiente por Becke [Becke, 1988]. Con respecto al funcional de correlación local, VWN(V) es el propuesto por Vosko-Wilk-Nusair [Vosko et al., 1980] y P86 es debido a Perdew [Perdew, 1986].

El otro factor determinante de la calidad de los cálculos es la base de cálculo elegida. Han sido seleccionadas bases de tipo gaussiano, las usuales en los paquetes estándar de cálculo de la estructura molecular. En particular, se han empleado bases de calidad triple zeta con doble polarización de los orbitales de valencia (TZVP) [Schäfer et al., 1994] en combinación con el conjunto de bases DGA1 [Godbout et al., 1992, Sosa et al., 1992] para los electrones más internos, que es obtenido por un ajuste paramétrico de la energía en la región del *core* mediante el funcional correspondiente.

Se ha seleccionado este método de cálculo, BVP86/TZVP/DGA1, con el fin de mantener una relación con la parametrización empleada por COSMO-RS en la estimación de las propiedades fisicoquímicas.

3.2. Confórmeros del C₄mimCl

Para el análisis de la estructura molecular del C₄mimCl se han tenido en cuenta las posibles conformaciones diferentes de los iones. En este caso el problema se reduce al análisis de las diferentes conformaciones del catión ya que el anión es monoatómico. Para una mejor comprensión a lo largo del análisis se ha diferenciado la nomenclatura referida al LI como C₄mimCl de sus confórmeros como *bmimCl*. El primer paso de nuestra estrategia es la optimización de las diferentes conformaciones posi-

bles del catión bmim^+ con el método descrito anteriormente usando el *software* Gaussian09 [Frisch et al., 2009] y su visualizador GaussView5. [Dennington et al., 2009] Para asegurarse que las estructuras se encuentran en mínimos de energía, se han comprobado que todos los autovalores de la matriz hessiana sean positivos (frecuencias reales). La figura 3.2 muestra las distintas estructuras finales del catión con una diferencia máxima de energía electrónica con un valor alrededor de 8 kcal.mol^{-1} .

La tabla 3.1 muestra las diferencias de energía relativas a la conformación de menor energía y los diferentes ángulos diedros que caracterizan la estructura de cada confórmero del catión. En la figura 3.3 se muestran los diedros escogidos. En la mayoría de ellos, θ_2 es próximo a 180° , característico de una conformación *anti*. En el caso de θ_3 , las estructuras muestran conformaciones *gauche* y *anti* con ángulos alrededor de -70 , $+70$, y 180° . Además, en la mayoría el ángulo θ_1 es alrededor de -108° siendo este ángulo el que más caracteriza la estructura del catión.

Tabla 3.1: Energía relativa y ángulos diedros de los confórmeros del catión bmim^+ .

bmim^+	$\Delta E [\text{kcal.mol}^{-1}]$	$\theta_1 [^\circ]$	$\theta_2 [^\circ]$	$\theta_3 [^\circ]$
(1)	0.00	-102.8	179.7	66.6
(2)	5.27	-99.5	-179.2	-179.4
(3)	5.29	105.1	179.8	-179.6
(4)	5.29	-105.1	-179.8	179.6
(5)	6.01	-102.1	-179.3	-66.0
(6)	6.36	-122.3	-180.0	-180.0
(7)	6.42	-84.7	-65.7	-65.2
(8)	7.51	-115.8	70.2	-80.5
(9)	8.04	-64.6	-69.6	80.1

$\theta_1 = \text{C3N11C13H15}$; $\theta_2 = \text{N11C13C16C19}$; $\theta_3 = \text{C13C16C19C22}$

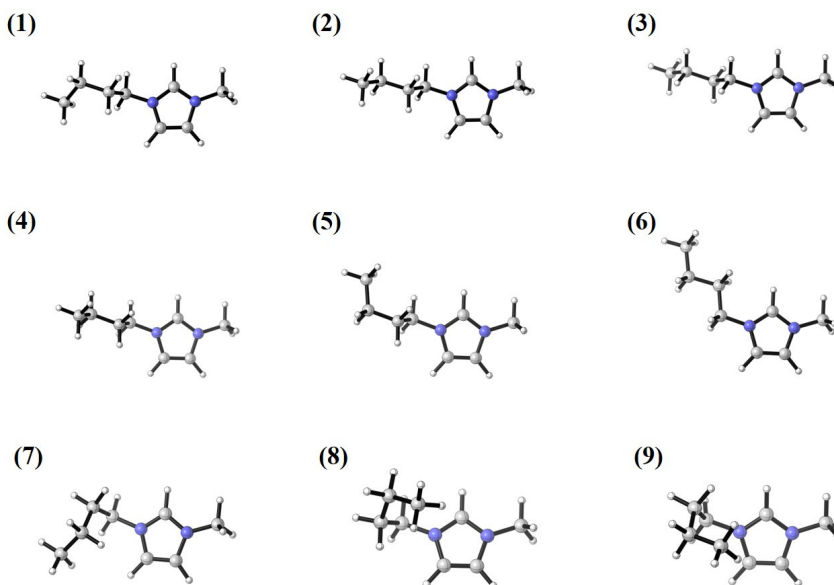


Figura 3.2: Conformaciones del catión bmim^+ estudiadas.

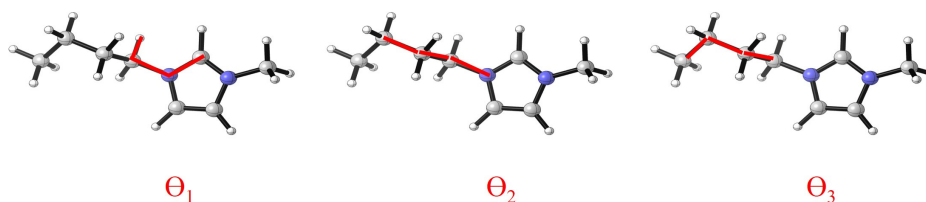


Figura 3.3: Ángulos diedros estudiados en las conformaciones del catión bmim^+ .

El segundo paso es situar el anión en diferentes posiciones sobre el conformero más estable energéticamente del catión. La figura 3.4 representa las cinco posiciones que se han seleccionado en este paso. De nuevo, se optimiza la geometría de los nuevos sistemas pero ahora teniendo en cuenta el BSSE.

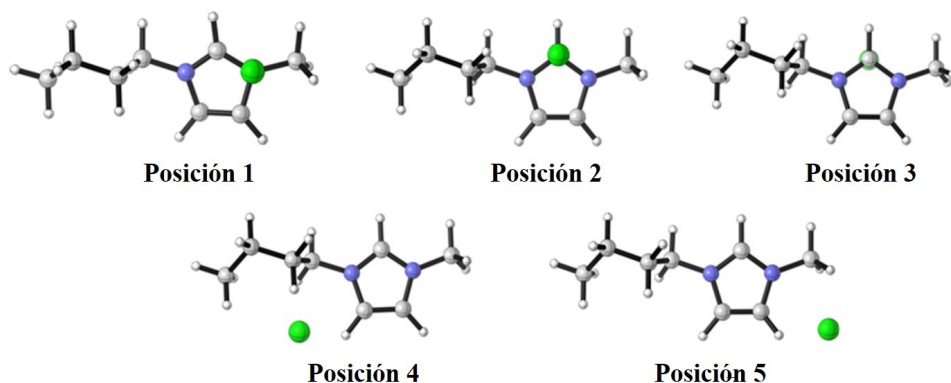


Figura 3.4: Posiciones del anión Cl^- sobre la configuración más estable del catión bmim^+ .

Una vez conocida la posición más estable energéticamente, es decir de menor energía electrónica total, se coloca de nuevo el anión en dicha posición en cada uno de los confórmeros del catión, y se optimiza de nuevo su geometría. El resultado final de este proceso son un total de doce estructuras diferentes para el C₄mimCl. En la figura 3.5 se puede observar que las principales diferencias de estas estructuras se encuentra en la posición del anión, ya sea por encima o por debajo del catión, y la orientación de la cadena alquílica del catión.

En la tabla 3.2 se recoge la diferencia relativa de energía y el momento dipolar de cada uno de los confórmeros del C₄mimCl. También, en la misma tabla se han incluido diferentes parámetros geométricos de dichos confórmeros como la distancia entre el catión y el anión y el ángulo que forma el anión con respecto al hidrógeno más ácido del catión y el carbono contiguo, $\theta_{\text{C}_3\text{H}_8\text{Cl}}$. La estructura considerada más estable, bmimCl_0 , tiene un valor del momento dipolar de 6.94 D, que es muy similar al valor medio obtenido junto con el resto de los confórmeros. En cambio, los confórmeros

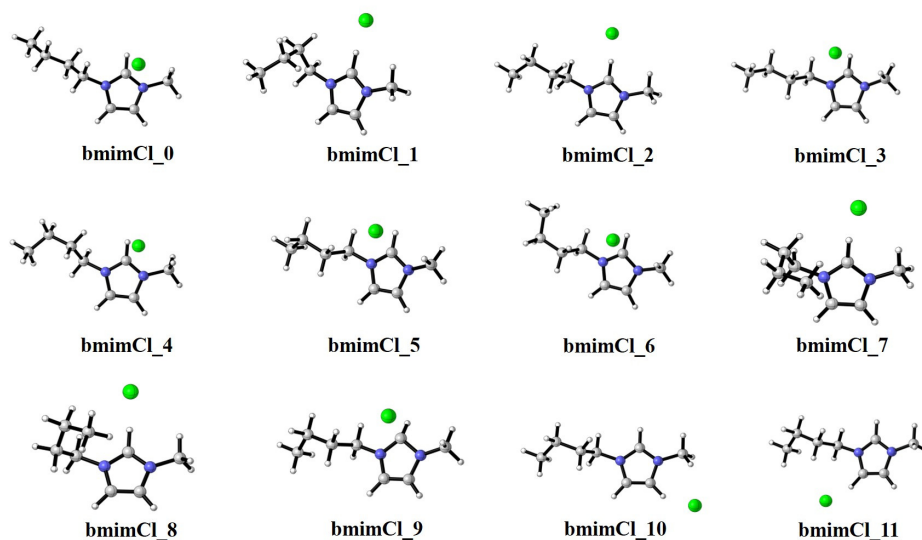


Figura 3.5: Confórmeros del C₄mimCl.

bmimCl₁₀ y bmimCl₉ son los que presentan los valores más alto y más bajo de momento dipolar, respectivamente. Este aspecto es muy importante porque el valor del momento dipolar da cuenta del carácter covalente o iónico de las estructuras.

Con respecto a las diferencias geométricas entre confórmeros, en la tabla 3.2 se puede observar que, a excepción de los confórmeros más polares, bmimCl₁₀ y bmimCl₁₁, la distancia entre el anión y el catión es muy similar en todos los confórmeros con una diferencia máxima respecto del valor promedio de 0.5 Å, y el ángulo $\theta_{C_3H_8Cl}$ tiene valores comprendidos entre 70 y 170°. En la figura 3.5 se observa que en los confórmeros bmimCl₁₀ y bmimCl₁₁ el anión se encuentra más alejado del hidrógeno más ácido (H8) siendo así los confórmeros más iónicos. También, hay que tener en cuenta que existe la posibilidad de que diferentes confórmeros

Tabla 3.2: Energía relativa, momento dipolar, y parámetros geométricos del C₄mimCl.

C ₄ mimCl	ΔE [kcal.mol ⁻¹]	μ [D]	d_{C3-Cl} [Å]	θ_{C3H8Cl} [°]
bmimCl_0	0.00	6.94	2.406	69.0
bmimCl_1	0.00	10.71	2.996	168.2
bmimCl_2	0.14	10.90	2.982	167.6
bmimCl_3	0.20	6.47	2.422	69.5
bmimCl_4	0.87	6.92	2.409	69.1
bmimCl_5	1.16	6.52	2.432	70.0
bmimCl_6	1.21	6.45	2.419	69.3
bmimCl_7	1.58	10.65	2.995	166.5
bmimCl_8	1.60	11.08	2.983	169.4
bmimCl_9	5.77	3.43	2.431	70.0
bmimCl_10	8.55	15.57	4.883	36.5
bmimCl_11	8.75	14.56	4.918	36.0

tengan parámetros geométricos muy similares, por ejemplo bmimCl_1, bmimCl_2, bmimCl_7 y bmimCl_8. En la figura 3.5 se observa que, en estos casos, la orientación de la cadena alquílica del catión es la responsable de esta diferencia.

3.3. Comportamiento químico del C₄mimCl

Para predecir el comportamiento químico del C₄mimCl se ha analizado la densidad de carga de polarización sobre la superficie, el perfil sigma y el potencial sigma de tres conformeros representativos del C₄mimCl: el más estable (bmimCl_0), el menos iónico (bmimCl_9) y el más iónico (bmimCl_10). Para ello, los cálculos computacionales han sido realizados considerando la metodología COSMO.

3.3.1. Densidad de carga de polarización

La distribución de carga de polarización COSMO sobre la superficie viene representada por una escala de colores. La figura 3.6 muestra esta distribución en los tres conformeros seleccionados del LI y en el que se distinguen las distintas regiones. Los valores altos positivos de carga de polarización son representados en rojo y corresponden a regiones susceptibles de ataques electrófilos. En este caso, esta zona está localizada sobre el anión. La diferencia en esta región de carga polarizada es más notable entre el conformero más iónico y el conformero más covalente, siendo más marcada esta zona en los conformeros más iónicos.

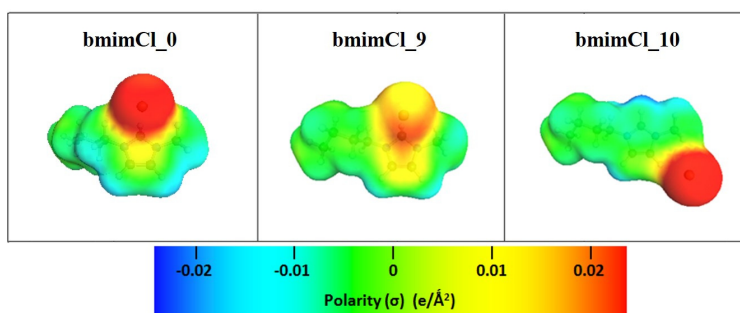


Figura 3.6: Densidad de carga de polarización de los conformeros **bmimCl_0**, **bmimCl_9** y **bmimCl_10**.

Los valores negativos de densidad de carga de polarización se presentan alrededor de los hidrógenos, y esa región es susceptible de ataques nucleófilos. Así que, el comportamiento es el mismo para todos los conformeros del **C₄mimCl** obtenidos sin excepción. Solo se observa una variación en la carga polarizada dependiendo de la posición en la que se encuentre el anión.

3.3.2. Perfil sigma y potencial sigma

Como se discutió en el capítulo anterior, a partir de la densidad de carga de polarización obtenida con el método COSMO, se obtienen el perfil sigma y el potencial sigma, que son la base de aplicación del método COSMO-RS. La figura 3.7 muestra el perfil sigma y el potencial sigma correspondiente a los tres conformeros seleccionados. Es evidente la alta asimetría de los perfiles, así como la diferencia clara entre los conformeros iónicos como bmimCl_0 y bmimCl_10, y el conformero menos iónico o covalente bmimCl_9. En el perfil sigma de los conformeros iónicos se observa una mayor separación entre picos. En estos conformeros el pico localizado en los valores positivos de densidad de carga polarizada corresponde al entorno del anión. Se puede observar que en el caso del conformero más covalente, este pico es más ancho y se encuentra desplazado a valores de densidad de carga de polarización más bajos.

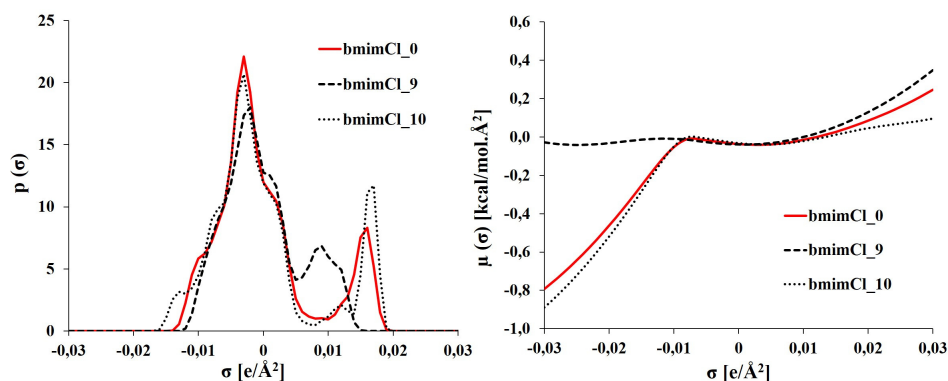


Figura 3.7: Perfil sigma y potencial sigma de los conformeros bmimCl_0, bmimCl_9 y bmimCl_10.

Este comportamiento puede ser interpretado como una mayor afinidad por reactivos electrófilos en los conformeros iónicos. Esta interpretación se

confirma con el potencial sigma. Los confórmeros iónicos del C₄mimCl presentan un potencial significativamente negativo en la región correspondiente a reactivos electrófilos, es decir de valores negativos de densidad de carga de polarización, y casi nula para el confórmero menos iónico.

También, el potencial sigma sugiere un comportamiento repulsivo con respecto a los reactivos nucleófilos en todos los casos. De hecho, la repulsión es aún mayor para el confórmero covalente que para los confórmeros iónicos.

3.4. Estimación de propiedades con el método COSMO-RS

En esta sección se va a analizar la influencia de la estructura molecular del C₄mimCl en la estimación de la temperatura de ebullición, la densidad y la viscosidad. Para ello, resulta interesante analizar las predicciones hechas a partir de los confórmeros tomados individualmente, así como las realizadas a partir de una mezcla estadística de éstos, lo que en adelante se denominará *tratamiento de confórmeros*. A este respecto, conviene aclarar que el método COSMO-RS permite estimar propiedades termodinámicas tanto de compuestos puros como de mezclas, de manera que se puede usar para hacer las estimaciones en confórmeros individuales y en la mezcla estadística de confórmeros.

3.4.1. Temperatura de ebullición

Es bien conocido que la temperatura de ebullición de los LIS es muy difícil, si no imposible, de medir experimentalmente a presión atmosférica, ya que se descomponen antes de hervir. Por este motivo apenas se dispone

de valores experimentales de temperaturas de ebullición, y los que existen corresponden a presiones muy bajas. [Rocha et al., 2011] Como alternativa, en la literatura se pueden encontrar estimaciones basadas en métodos de contribución de grupos, [Valderrama and Robles, 2007] cuya fiabilidad es más que dudosa.

En la figura 3.8 se recogen los valores estimados con COSMO-RS para cada uno de los confórmeros obtenidos del C_4mimCl ordenados en orden creciente de su momento dipolar.

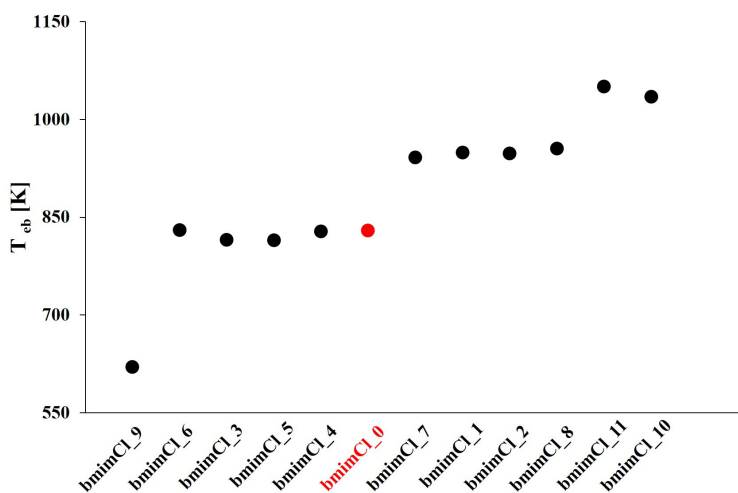


Figura 3.8: Temperatura de ebullición estimada con COSMO-RS de los confórmeros del C_4mimCl en orden creciente del momento dipolar.

Como se aprecia en la figura, la temperatura de ebullición aumenta con el momento dipolar. Como cabe esperar la temperatura de ebullición de los confórmeros más iónicos es mayor que la de los confórmeros de carácter covalente. El valor más bajo (619.7 K) corresponde al confórmero bmimCl_9, y el valor más alto (1050.5 K) corresponde al confórmero bmimCl_11. En color rojo se marca el valor correspondiente al confórmero más estable.

A título de ejemplo, se dice que la temperatura de ebullición estimada con COSMO-RS más cercana al valor de Valderrama [Valderrama et al., 2008, Valderrama and Rojas, 2009] (558.0 K) corresponde al confórmero menos iónico (covalente). Todos los valores estimados con COSMO-RS son superiores a los valores estimados anteriormente por Valderrama para este LI.

Dada la gran discrepancia entre los valores obtenidos con COSMO-RS y el propuesto por Valderrama, y puesto que no se dispone del valor experimental, parece conveniente buscar algún indicio sobre cuál de las predicciones es más verosímil. Con este fin, se ha procedido a estimar la temperatura de ebullición en otro LI (el [C₄mim][NTf₂]) para el que se dispone de datos experimentales más fiables. Se trata entonces de contrastar en este caso la predicción hecha mediante COSMO-RS con el valor dado por Valderrama, tomando como valor de referencia la extrapolación hecha a partir de los datos experimentales obtenidos a presiones bajas por Rocha y col. [Rocha et al., 2011]. Ajustando los resultados experimentales a una expresión de la forma:

$$\ln \frac{P}{P^{\circ}} = a + \frac{b}{T}$$

los valores obtenidos para los parámetros son $a = 15,3 \pm 0,1$ y $b = (-14,17 \pm 0,05) \cdot 10^3$, que corresponden a una entalpía de vaporización de $117,8 \pm 0,8 \text{ kJ mol}^{-1}$, en muy buena concordancia con el valor dado por Rocha y col. [Rocha et al., 2011] ($117,752 \pm 0,445 \text{ kJ mol}^{-1}$ a 475.01 K). El coeficiente de regresión lineal corresponde a $R^2 = 0,99988$, y la temperatura de ebullición obtenida por extrapolación a partir de la ecuación anterior resulta ser de 914 K. Los resultados obtenidos mediante COSMO-RS y por Valderrama en este caso son: 952 K y 862 K, respectivamente.

Aún teniendo en cuenta todas las prevenciones que entraña una extra-

polación de estas características, y el hecho de que el indicio se base en resultados obtenidos sobre un sistema diferente, éste sugiere que la temperatura de ebullición a presión estándar estimada con COSMO-RS a partir del confórmero más estable (828.8 K) podría estar más cerca del valor real que el valor propuesto por Valderrama (558.0 K).

Por último, conviene notar que el valor obtenido con el tratamiento de confórmeros es de 950.9 K, que está próximo al valor estimado del confórmero más estable.

3.4.2. Densidad

A diferencia de la temperatura de ebullición la densidad de los LIs es una propiedad relativamente fácil de medir, y existen abundantes datos experimentales. La densidad experimental del C_4mimCl es 1.082 g.mL^{-1} a 25°C [Huddleston et al., 2001, He et al., 2012b]. En general, el método COSMO-RS estima satisfactoriamente las propiedades volumétricas especialmente en el caso de los LIs basados en imidazolio [Palomar et al., 2007], y los resultados obtenidos en el estudio conformacional lo confirman. No obstante, los valores estimados de la densidad de los confórmeros del C_4mimCl resultan superiores al valor experimental. Esto quiere decir que, en este caso la estimación del volumen molar y del volumen molecular con COSMO-RS son menores que los valores reales.

En la figura 3.9 se recoge la densidad estimada con COSMO-RS para los confórmeros del C_4mimCl ordenados en orden creciente de su momento dipolar. La diferencia máxima entre las densidades estimadas de estos confórmeros es 0.07 g.mL^{-1} . La densidad estimada teniendo en cuenta el

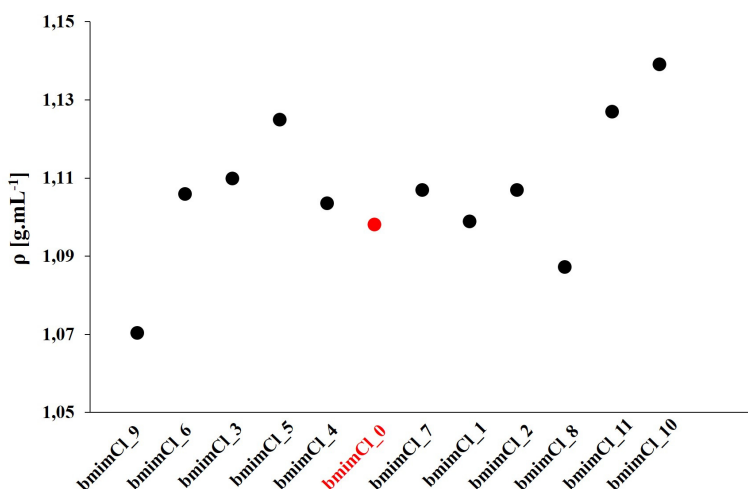


Figura 3.9: Densidad estimada con COSMO-RS de los conformeros del C₄mimCl en orden creciente del momento dipolar.

tratamiento de conformeros es 1.106 g.mL⁻¹ resultando muy similar a la densidad estimada del conformero más estable (1.098 g.mL⁻¹).

3.4.3. Viscosidad

La viscosidad de los LIs es una propiedad difícil de medir experimentalmente debido a su fuerte dependencia con la temperatura y por su gran sensibilidad a la presencia de impurezas. En general, los LIs presentan elevadas viscosidades debido a las intensas fuerzas intermoleculares, entre las cuales son especialmente significativas las interacciones de Coulomb.

El punto de fusión del C₄mimCl es 65 °C [Wilkes et al., 1982] si bien en la bibliografía se pueden encontrar valores en un intervalo de temperaturas entre 40-70 °C [Huddleston et al., 2001, Domańska and Bogel-Lukasik, 2004, Verevkin et al., 2013]. Hay que tener en cuenta que este LI es sólido a temperatura ambiente de manera que la

determinación experimental de su viscosidad a esa temperatura es poco factible. Por ello, para disponer de una referencia, se ha tenido que recurrir a la extrapolación a partir de datos encontrados en la literatura que ha dado como resultado una viscosidad estimada para el C₄mimCl de $1.16 \cdot 10^3$ cP [Fendt et al., 2011]. En la figura 3.10 se representa la viscosidad estimada con COSMO-RS para cada uno de los conformeros del C₄mimCl. En ella se puede observar una gran diferencia en función de su carácter iónico. Los conformeros más iónicos (bmimCl_10 y bmimCl_11) producen valores elevados de viscosidad ($2.86 \cdot 10^2$ y $2.54 \cdot 10^2$ cP, respectivamente), aunque muy por debajo de la extrapolación, mientras que el valor estimado más bajo (5.41 cP) corresponde al conformero covalente (bmimCl_9). La viscosidad estimada para la mayoría de los conformeros está alrededor de 50 cP, siendo $4.42 \cdot 10^1$ cP para el conformero más estable y $6.62 \cdot 10^1$ cP para el tratamiento de conformeros.

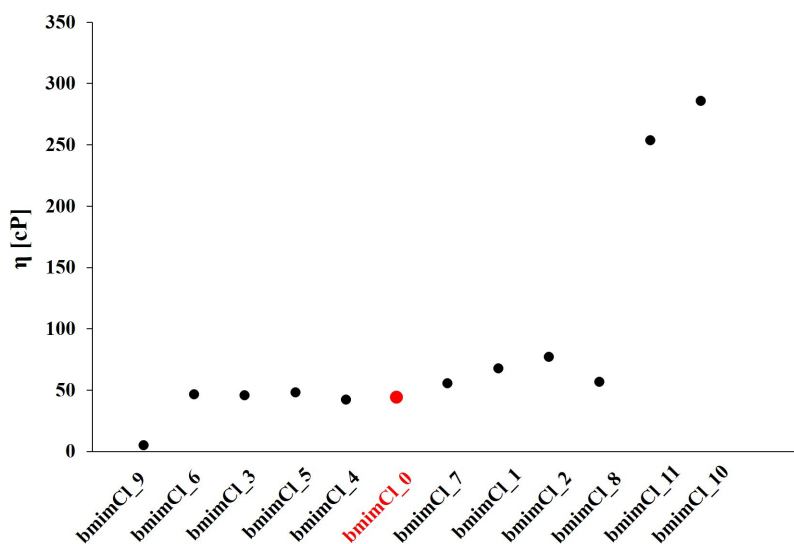


Figura 3.10: Viscosidad estimada con COSMO-RS de los conformeros del C₄mimCl en orden creciente del momento dipolar.

Estos resultados muestran una relación muy significativa entre la ionicidad de los conformeros del LI y los valores estimados de viscosidad por medio de COSMO-RS, lo que debe tenerse muy en cuenta a la hora de hacer predicciones de esta propiedad.

Capítulo 4

Análisis de la densidad electrónica del C₄mimCl

Uno de los mayores atractivos de los LIs es su gran diversidad de aplicaciones como consecuencia de la gran variedad de LIs tanto existentes como previsibles, cada uno con propiedades características, y que pueden diferir mucho dependiendo de los iones que los constituyan. Por este motivo, la elección de un LI apropiado para una aplicación dada requiere conocer sus propiedades fisicoquímicas, para lo que resulta muy útil conocer su estructura electrónica y el origen de sus interacciones. El objetivo más frecuente de la mayoría de los trabajos publicados hasta ahora en el campo de las interacciones intermoleculares de los LIs se centra en analizar la naturaleza de las mismas mediante la metodología AIM y NBO. Así, se encuentran trabajos sobre la aromaticidad del catión y en los que relacionan el punto de fusión y estas interacciones intermoleculares [Roohi and Salehi, 2011]. Las interacciones del LI han sido analizadas de manera aislada mediante el estudio de la interacción entre los iones que forman el LI [He et al., 2012a] o a través de la interacción con un segundo agente como puede ser, por ejemplo, el

caso de la absorción de tiofeno en un LI [Lü et al., 2012]. Muchos estudios suelen corroborarse con datos experimentales de frecuencias vibracionales mediante espectroscopías IR, Raman [Mao et al., 2012, Mao et al., 2013, Roohi and Khyrkhah, 2013] e incluso a veces con simulaciones de dinámica molecular [Canongia Lopes and Pádua, 2006, Kashyap et al., 2012, Campetella et al., 2013].

Para entender mejor el comportamiento de los LIs, no basta con conocer las diferentes conformaciones que pueden adoptar, sino que es necesario entender las interacciones entre los iones que los forman. Para ello, resulta especialmente apropiado el estudio de la densidad electrónica, tanto mediante métodos de análisis topológico como de otros tipos.

Centrándonos en el caso del C₄mimCl lo más estudiado hasta el momento ha sido su polimorfismo [Holbrey et al., 2003, Hunt et al., 2006]. Ahora, se propone complementar ese estudio mediante el análisis exhaustivo de la densidad electrónica con los métodos AIM, NBO, NCI, LOL y DAM, que se vieron en la sección 2.2.

4.1. AIM

En el capítulo 3 se llevó a cabo el estudio conformacional del C₄mimCl en el que se encontraron diferentes confórmeros dentro de un intervalo estrecho de energía. En cuanto a la localización del anión con respecto al enlace C-H del anillo aromático del catión, los confórmeros pueden ser clasificados en dos grupos diferentes. Por una parte, hay un grupo en el que el anión es colineal con el enlace C-H del anillo aromático del catión, que facilita la interacción entre ellos. Este grupo incluye los confórmeros bmimCl_1, bmimCl_2, bmimCl_7, bmimCl_8, bmimCl_10, y bmimCl_11. El otro gru-

po corresponde a los conformeros en los cuales el ángulo formado por el anión y el enlace C-H (θ_{C3H8Cl}) presenta valores menores a 180° . Estos conformeros son bmimCl_0, bmimCl_3, bmimCl_4, bmimCl_5, bmimCl_6, y bmimCl_9 –ver figura 3.5.

De nuevo se han seleccionado los tres conformeros más representativos del C₄mimCl para este análisis: bmimCl_9 (el menos iónico, $\mu = 3.43$ D), bmimCl_0 (el más estable, $\mu = 6.94$ D) y bmimCl_10 (el más iónico, $\mu = 15.57$ D). La figura 4.1 muestra un mapa topológico en el que están marcados los puntos críticos obtenidos mediante la teoría AIM entre el anión y el catión de los conformeros seleccionados. En esta figura se puede observar para los tres conformeros las líneas de nivel concéntricas correspondientes al anillo de imidazolio del catión. También, en la figura 4.2 se representan todos los puntos críticos y sus trayectorias de enlace para cada conformero, los bcp aparecen representados en rojo y el rcp del anillo del catión, en amarillo. Además, en esta figura se puede observar en los tres conformeros la formación de un segundo anillo compuesto por la interacción entre el átomo de cloro y dos átomos del catión.

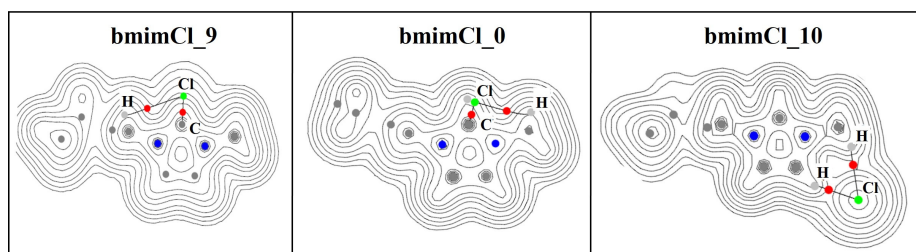


Figura 4.1: Gráficos topológicos de los conformeros bmimCl_9, bmimCl_0 y bmimCl_10.

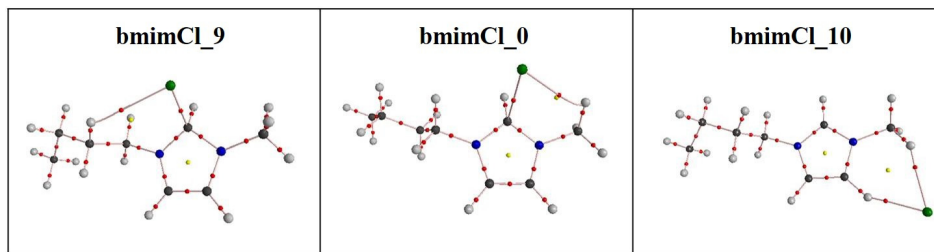


Figura 4.2: Puntos críticos de enlace (rojo) y puntos críticos de anillo (amarillo) de los conformeros bmimCl_9, bmimCl_0 y bmimCl_10.

La tabla 4.1 recoge algunos de los parámetros geométricos y topológicos para los tres conformeros seleccionados. El conformero bmimCl_9 tiene un valor negativo de $\nabla^2\rho_{bcp}$ correspondiente a la interacción C...Cl que indica una interacción de tipo compartido. En este conformero, el anión presenta una interacción mayor con el carbono del catión (2.00 Å) que con el hidrógeno (2.90 Å). La interacción C...Cl tiene un valor alto de ρ_{bcp} lo que indica una mayor resistencia en comparación con el resto de interacciones. Además, su H_{bcp} tiene un valor negativo, lo que indica una mayor contribución V_{bcp} sobre G_{bcp} , y por tanto una contribución covalente. El valor más alto del cociente $|\lambda_1|/\lambda_3$ corresponde a esta interacción. Esto implica una acumulación densidad de carga entre los átomos implicados, encontrándose los electrones localizados a lo largo de la trayectoria de enlace que une dichos átomos.

Las interacciones que presentan $\nabla^2\rho_{bcp} > 0$ y $H_{bcp} < 0$ son interacciones en las cuales domina la energía potencial y se produce una disminución de la densidad electrónica en la región donde se produce dicha interacción. Es el caso, por ejemplo, de la interacción C...Cl del conformero bmimCl_0 y la

Tabla 4.1: Parámetros geométricos [Å] y topológicos [u.a.] para los conformeros bmimCl_0, bmimCl_9 y bmimCl_10.

Confórmero	Interacción	Distancia	ρ_{bcp}	$\nabla^2\rho_{bcp}$	$ \lambda_1 /\lambda_3$	H_{bcp}
bmimCl_9	C...Cl	2.00	0.120	-0.002	0.513	-0.051
	H...Cl	2.90	0.007	0.023	0.162	0.001
bmimCl_0	C...Cl	2.41	0.052	0.081	0.294	-0.006
	H...Cl	2.89	0.008	0.029	0.162	0.001
bmimCl_10	H(anillo)...Cl	2.02	0.042	0.082	0.287	-0.005
	H(metilo)...Cl	2.31	0.023	0.062	0.219	0.001

interacción del hidrógeno del anillo y el anión del conformero bmimCl_10. Éstas son denominadas interacciones de tipo intermedio y muestran una contribución sustancialmente covalente además de una interacción electrostática.

En general, a excepción de la interacción del hidrógeno del anillo del catión con el anión en el conformero más iónico, todas las interacciones H...Cl son de tipo electrostático mientras que las interacciones C...Cl pueden ser covalentes como en el caso del bmimCl_9 o con una contribución iónica importante como es en el conformero bmimCl_0. La estabilización de las interacciones del conformero de mayor momento dipolar muestra el mayor carácter iónico caracterizado por valores absolutos bajos del H_{bcp} y valores altos de $\nabla^2\rho_{bcp}$ en el punto crítico de enlace.

4.2. NCI

Como complemento a la información proporcionada por la teoría AIM, el método NCI permite visualizar las interacciones no covalentes a partir de la densidad y de sus valores propios. La figura 4.3 muestra la representación del gradiente de densidad reducida (s) frente a $(\lambda_2)\rho$ y las isosuperficies

NCI para los tres conformeros seleccionados. Las diferentes interacciones se identifican en la representación de la isosuperficie mediante un código de colores. Así, las interacciones atractivas fuertes se representan en color azul, las interacciones débiles en verde, y las interacciones repulsivas fuertes en rojo.

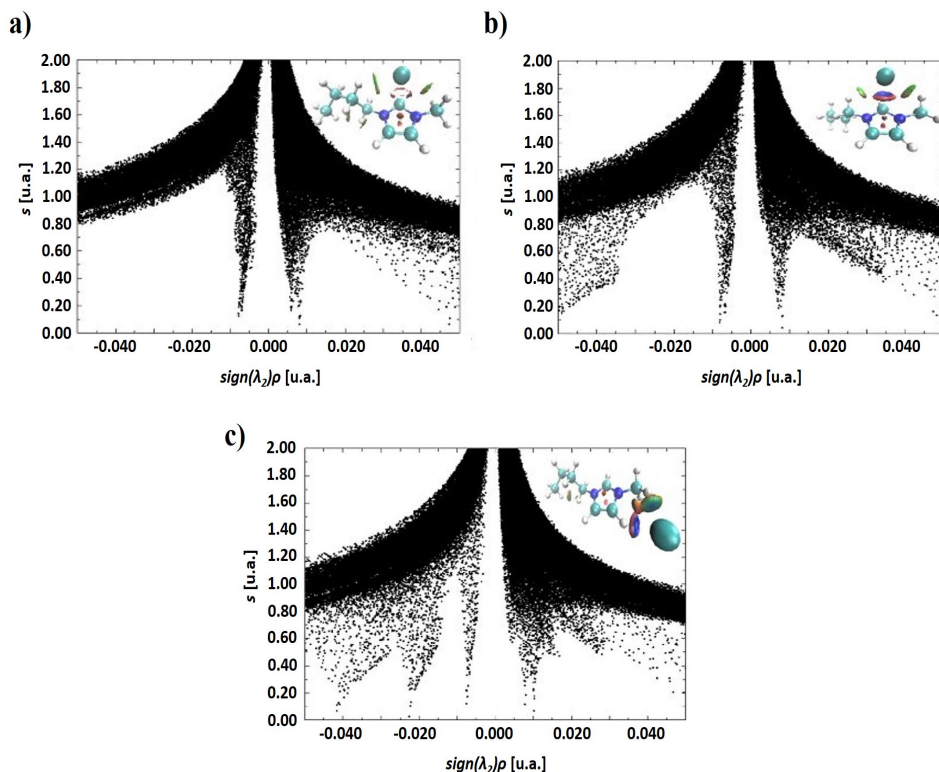


Figura 4.3: Representación del gradiente de densidad reducido s y el $(\lambda_2)\rho$ para los conformeros a) bmimCl_9, b) bmimCl_0, y c) bmimCl_10. Representaciones de las isosuperficies NCI con $s = 0.65$ u.a. Escala de color azul-verde-rojo desde $-0.050 < (\lambda_2)\rho < +0.050$ u.a.

En la figura 4.3 se puede observar que las mayores diferencias entre los tres conformeros se encuentra en la zona de valores negativos de $(\lambda_2)\rho$. Esta región se asocia a las interacciones de tipo enlazantes, por ejemplo,

puentes de hidrógeno. En los tres casos se obtienen dos canales localizados a valores de $(\lambda_2)\rho$ cercanos a cero. Un canal se encuentra a valores negativos y pequeños de $(\lambda_2)\rho$, que es característico de interacciones atractivas no covalentes débiles entre el átomo de hidrógeno y el anión. Esta interacción es representada por el color verde en la isosuperficie. El otro canal con valores pequeños y positivos de $(\lambda_2)\rho$ corresponden a interacciones repulsivas de tipo estérico debido a la formación del anillo. Estas interacciones se presentan en color rojo y se localizan dentro del anillo. Este canal está directamente relacionado con los puntos críticos que aparecen en el centro de los anillos. Como se describió en la subsección 2.2.1 los rcp son aquellos puntos críticos cuyos valores de λ_2 son positivos.

Para el confórmero de mayor momento dipolar –ver figura 4.3 c)– la zona $0.005 < (\lambda_2)\rho < 0.011$ es más ancha en comparación con los otros dos confórmeros. Esto se debe a la estabilidad del anillo adicional formado –ver figura 4.2– que se relaciona a su vez con la distancia desde el bcp de la interacción $H\cdots Cl$ al nuevo rcp, $d(bcp-rcp)$. Cuando esta distancia disminuye, estos dos puntos críticos tienden a destruirse entre sí, provocando la ruptura del anillo [Lane et al., 2013, Koch and Popelier, 1995]. Las distancias $d(bcp-rcp)$ para el bmimCl_9, bmimCl_0 y bmimCl_10 son 0.559, 0.101 y 0.908 Å, respectivamente. Esto quiere decir que el bmimCl_10 es el que presenta mayor estabilidad de este anillo, y debido a la formación de dicho anillo se produce un aumento en la interacción de repulsión estérica. Este hecho, se puede observar claramente en la isosuperficie de la figura 4.3 c) por un color amarillo-rojo intenso entre las dos zonas atractivas azules.

La isosuperficie del bmimCl_9 muestra una acumulación de carga a lo largo de la interacción $C\cdots Cl$ que se representa en forma de anillo de color rojo. En esta zona predominan las interacciones de carácter covalente en

concordancia con el valor negativo del $\nabla^2\rho_{bcp}$ recogido en la tabla 4.1. Las representaciones del RDG solo muestran interacciones débiles de tipo van der Waals (zonas verdes) con valores de s y ρ cercanos a cero en la región de λ_2 negativo. En el caso del confórmero bmimCl_0, existe un nuevo canal con valores elevados negativos de $(\lambda_2)\rho$ alrededor de - 0.050 u.a., indicando la existencia de una interacción atractiva. En la isosuperficie correspondiente a este confórmero – ver figura 4.3 b)- se puede observar esta interacción atractiva en forma de anillo en color azul, y alrededor de éste otro anillo de color rojo correspondiente a la repulsión intermolecular. En el caso del bmimCl_10, en el gráfico RDG se puede apreciar claramente la aparición de dos picos nuevos a valores negativos de λ_2 . Estas dos interacciones pueden ser clasificadas como interacciones atractivas por enlace de hidrógeno. En la isosuperficie de la figura 4.3 c) se puede diferenciar la fortaleza de cada interacción H...Cl. La interacción de mayor fuerza es representada en azul correspondiente a la interacción H(anillo)...Cl y de acuerdo con el valor de ρ dado en la tabla 4.1.

4.3. LOL

Un análisis complementario al gráfico RDG es el LOL. Con el fin de comparar la interacción C...Cl entre los confórmeros bmimCl_9 y bmimCl_0, se ha representado en la figura 4.4 dicha interacción para ambos a lo largo de la dirección que une ambos átomos. Como se puede apreciar, los picos correspondientes a los núcleos identificados de la interacción C...Cl son nítidos y de elevada intensidad, mientras que el pico que representa dicha interacción entre ambos núcleos es menos intenso y de gran anchura. Se puede observar una clara diferencia en la región de unión entre el carbono y

el átomo de cloro para estos dos conformeros, mostrando el carácter común de la interacción $C\cdots Cl$ en el bmimCl_9 en comparación con lo que sucede con el bmimCl_0. El $v(\mathbf{r})$ en la región de unión es siempre mayor que 0.500 u.a. para el conformero bmimCl_9, lo que indica la existencia de una interacción de tipo compartido o covalente, mientras que para el bmimCl_0 este parámetro, $v(\mathbf{r})$, se encuentra por debajo de 0.500 u.a., lo que sugiere una baja localización de los electrones en la zona de unión. Los dominios de localización LOL están en concordancia con las regiones unidimensionales ya discutidas, donde la covalencia de la interacción $C\cdots Cl$ en el conformero bmimCl_9 –ver figura 4.4 c)– se muestra claramente por la deformación electrónica en torno al átomo de cloro en dirección al átomo de carbono.

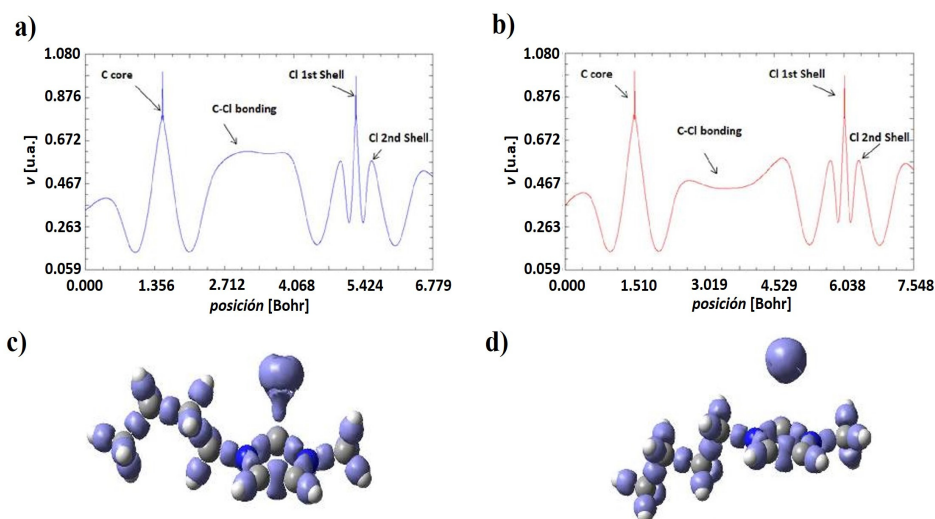


Figura 4.4: Gráficos LOL de la interacción $C\cdots Cl$ del a) bmimCl_9 y b) bmimCl_0. Dominios de la localización LOL para el c) bmimCl_9 y d) bmimCl_0 a $v(\mathbf{r}) = 0.550$.

4.4. NBO

En el análisis NBO las cargas naturales del átomo de cloro en los tres conformeros resultan de acuerdo con el comportamiento esperado por su carácter iónico. Estas cargas son -0.363, -0.651, y -0.804 para bmimCl_9, bmimCl_0, y bmimCl_10, respectivamente. La tabla 4.2 muestra alguna de las interacciones más significativas donante-aceptor de los tres conformeros, sus energías de perturbación de segundo orden, $E(2)$, la transferencia de carga entre estos orbitales, y la ocupación del átomo de cloro debida a la interacción principal. En la figura 4.5 se representa la localización de los NBOs donador y aceptor. La $E(2)$ es una magnitud importante, ya que cuantifica la contribución de interacción en la estabilización del conformero. En los tres conformeros el NBO donador del átomo de cloro es caracterizado por un par solitario de tipo π rico en p , $n(\pi)$ con un 90-99 % de carácter p . En este caso, los resultados confirman que el conformero más estable (bmimCl_0) viene dado por la interacción de los pares solitarios del átomo de cloro $n(\pi)\text{Cl}$ con el enlace antiperiplanar $\pi^* \text{C1} - \text{N5}$. La $E(2)$ en este caso alcanza un valor de $57.76 \text{ kcal.mol}^{-1}$ como se recoge en la tabla 4.2 donde el orbital donador $n(\pi)\text{Cl}$ muestra la menor ocupación. La disminución en la ocupación del $n(\pi)\text{Cl}$ en función de la estructura de Lewis es $1.68 e$ debido principalmente a la donación de carga del enlace antiperiplanar antienlazante $\pi^* \text{C1} - \text{N5}$. En la tabla 4.2 se puede observar que las interacciones $n(\pi)\text{Cl} \rightarrow \sigma^* \text{C3-N11}$ y $n(\pi)\text{Cl} \rightarrow \sigma^* \text{C3-H8}$ no contribuyen en la estabilización del conformero bmimCl_9, puesto que presentan valores muy bajos de $E(2)$. En este caso cabe señalar que la ocupación del NBO $n(\pi)\text{Cl}$ es casi $2 e$, por ello la donación de carga desde este orbital al NBO $\sigma^* \text{C3-N11}$ vacío es muy pequeña. La interacción NBO del tipo $n(\pi)\text{Cl} \rightarrow \sigma^* \text{C-H}$ estabiliza la

conformación dada solo cuando el átomo de cloro se encuentra en el mismo plano que algún enlace C-H del anillo como es el caso del **bmimCl_10**, donde esta interacción $n(\pi)\text{Cl} \rightarrow \sigma^*\text{C1-H7}$, produce una estabilización de $26.18 \text{ kcal.mol}^{-1}$ y se transfieren aproximadamente $0.08 e$ entre el orbital donador y el orbital aceptor.

Tabla 4.2: Interacciones donador-aceptor NBO de los tres conformeros, transferencia de carga, su energía de perturbación de segundo orden [kcal.mol^{-1}], y ocupación del Cl [e].

Conformero	E(2)	Donador (i) \rightarrow Aceptor (j)	Transferencia de carga	Ocupación del Cl
bmimCl_9	1.98	$n(\pi)\text{Cl} \rightarrow \sigma^*\text{C3-N11}$	0.0060	1.97
	0.98	$n(\pi)\text{Cl} \rightarrow \sigma^*\text{C3-H8}$	0.0029	
bmimCl_0	57.76	$n(\pi)\text{Cl} \rightarrow \pi^*\text{C1-N5}$	0.8369	1.68
	0.78	$n(\pi)\text{Cl} \rightarrow \sigma^*\text{C1-H13}$	0.0024	
bmimCl_10	26.18	$n(\pi)\text{Cl} \rightarrow \sigma^*\text{C1-H7}$	0.0818	1.87
	2.75	$n(\pi)\text{Cl} \rightarrow \sigma^*\text{C4-H6}$	0.0086	

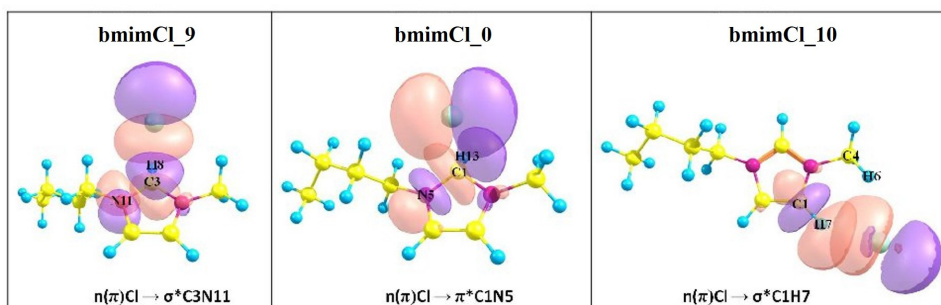


Figura 4.5: Orbitales naturales de enlace de **bmimCl_9**, **bmimCl_0** y **bmimCl_10**.

4.5. DAM

Por último, se ha realizado un estudio basado en el método DAM, entre cuyas características está el hecho que permite analizar la densidad asociada a átomos individuales o grupos de átomos dentro de la molécula. En la figura 4.6 se muestra la contribución a la densidad electrónica de los fragmentos pseudoatómicos involucrados en el punto crítico de enlace entre los iones para los tres conformeros. Como se puede observar, a medida que aumenta el momento dipolar ($\text{bmimCl}_9 > \text{bmimCl}_0 > \text{bmimCl}_{10}$), disminuye la densidad electrónica en la región internuclear ($\text{H7}\cdots\text{Cl}$) hasta el punto de desaparecer en el conformero de mayor momento dipolar. Los resultados obtenidos mediante DAM confirman el carácter más o menos iónico de los distintos conformeros predicho por los métodos AIM y LOL.

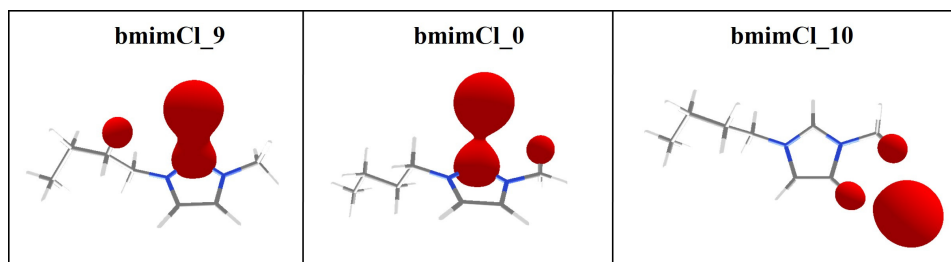


Figura 4.6: Átomos deformados en moléculas de bmimCl_9 , bmimCl_0 y bmimCl_{10} . Cota: 0.05 bohr^{-3}

Capítulo 5

Influencia de la cadena alquílica en las propiedades fisicoquímicas

Una vez conocida la importancia de la estructura molecular en la estimación de propiedades, resulta interesante analizar el efecto de la longitud de la cadena alquílica del catión basado en imidazolio cuando se intenta predecir propiedades fisicoquímicas con el método COSMO-RS. Para este estudio se han escogido dos propiedades como son la densidad y la viscosidad por su interés intrínseco y por su importancia en procesos industriales. El catión imidazolio es de los más investigados para formar LIs. El tamaño del catión y la simplicidad del anión hace favorable su estudio conformacional. Por eso, se han seleccionado de nuevo cuatro LIs basados en imidazolio denominados para este análisis como 1-alkil-3-metilimidazolio ($C_n\text{mimCl}$, $n = 1-4$), donde $n = 1$ (cloruro de 1,3-dimetilimidazolio, $C_1\text{mimCl}$), $n = 2$ (cloruro de 1-etil-3-metilimidazolio, $C_2\text{mimCl}$), $n = 3$ (cloruro de 1-propil-3-metilimidazolio, $C_3\text{mimCl}$), $n = 4$ (cloruro de 1-butil-3-metilimidazolio,

C₄mimCl). En la figura 5.1 se muestra la estructura molecular general de los LIs seleccionados para este estudio donde n indica el número de carbonos de la cadena alquílica del catión. Para mantener la nomenclatura utilizada hasta ahora, se hablará de los LIs C₁mimCl, C₂mimCl, C₃mimCl, C₄mimCl, y mmimCl, emimCl, pmimCl, bmimCl cuando se haga referencia a sus respectivos conformeros.

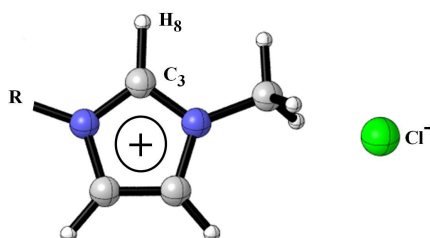


Figura 5.1: Estructura general de C_nmimCl, R es metilo C₁, etilo C₂, propilo C₃ y butilo C₄.

5.1. Confórmers de C_nmimCl

En el capítulo 3 se examinó la influencia de la estructura molecular de un LI cuando sus propiedades fisicoquímicas se estiman con el método COSMO-RS. En este capítulo se amplía dicho estudio mediante una serie de LIs basados en C_nmimCl ($n = 1-4$), y para ello, se va a aplicar de nuevo nuestra estrategia desarrollada en el capítulo 3. El primer paso es optimizar las estructuras moleculares de los cationes C₁mim⁺, C₂mim⁺, C₃mim⁺ y C₄mim⁺ usando Gaussian09 [Frisch et al., 2009]. En función de la orientación de sus cadenas alquílicas, se ha obtenido un solo conformero del C₁mim⁺, cuatro del C₂mim⁺, cinco del C₃mim⁺, y los nueve conformeros

del $C_4\text{mim}^+$ recogidos en la figura 3.2. En el segundo paso, se ha añadido el anión cloruro en distintas posiciones en torno a los diferentes confórmeros optimizados del catión. Todas las optimizaciones de la geometría de los LIs se han llevado a cabo como pares iónicos aislados.

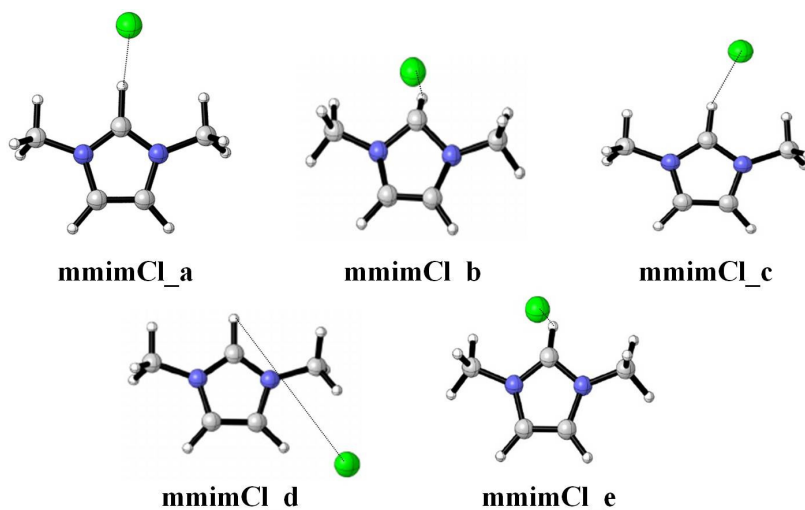


Figura 5.2: Confórmeros del $C_1\text{mimCl}$.

En la figura 5.2 se muestran los cinco confórmeros obtenidos para el LI más pequeño de los cuatro seleccionados, $C_1\text{mimCl}$. Su principal diferencia es la posición del anión sobre la estructura del catión. Como cabe esperar, el confórmero más estable es aquel donde el anión cloruro se encuentra cerca del hidrógeno 8. Sin embargo, algunos de los mínimos obtenidos corresponden a estructuras donde el anión se encuentra alejado de dicho hidrógeno o situado por debajo del catión. En la figura 5.3 se representan los confórmeros obtenidos para el resto de LIs, dando cuenta de la relación del número de confórmeros obtenidos con la complejidad estructural del catión. La optimización completa de $C_2\text{mimCl}$, $C_3\text{mimCl}$ y $C_4\text{mimCl}$ conduce a seis, ocho y doce confórmeros, respectivamente.

5. INFLUENCIA DE LA CADENA ALQUÍLICA EN LAS PROPIEDADES FÍSICOQUÍMICAS

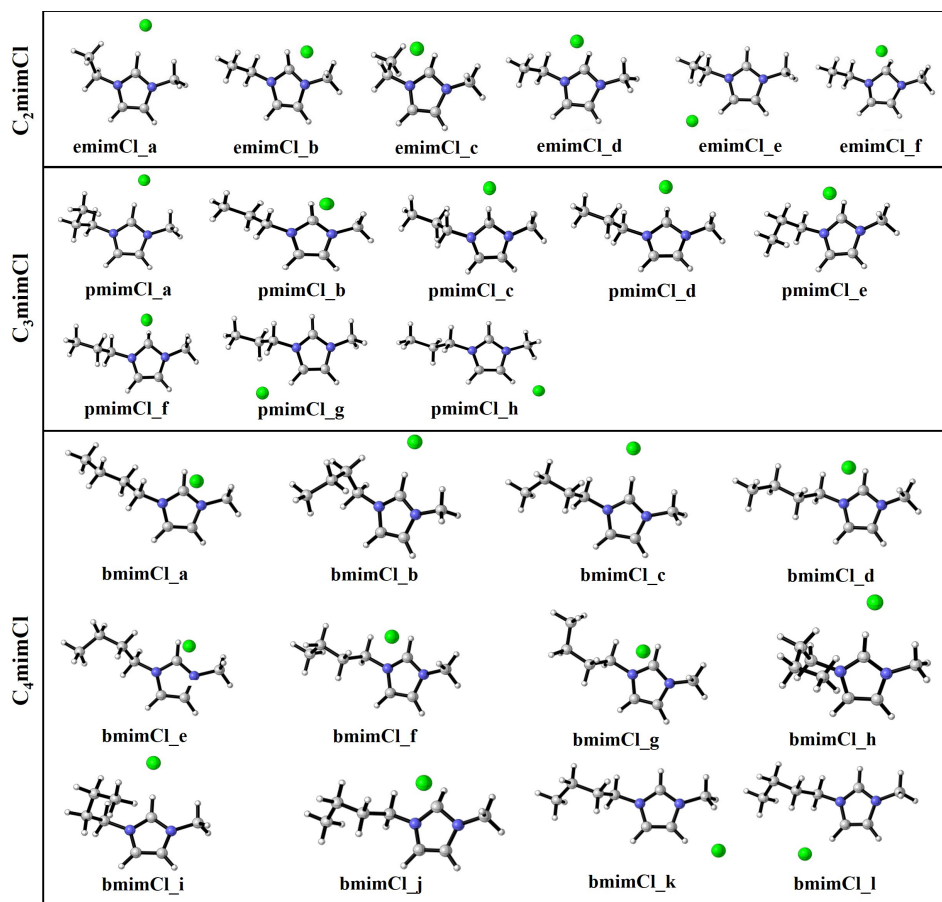


Figura 5.3: Confórmeros de C_2mimCl , C_3mimCl y C_4mimCl .

Para caracterizar los confórmeros obtenidos de cada uno de los LIs se han seleccionado algunos parámetros significativos como distancias y ángulos entre el catión y el anión. Estos resultados y otros más como son las energías relativas, los momentos dipolares y los volúmenes moleculares se recogen en la tabla 5.1. Los momentos dipolares exhiben una gran dispersión desde valores próximos 2 D para los confórmeros menos iónicos, hasta otros alrededor de 15 D para los confórmeros más iónicos. El confórmero

más estable de cada LI muestra un momento dipolar en torno a 11 D, lo que sugiere que es una estructura iónica. Las distancias entre el anión y el hidrógeno más ácido del catión en los confórmeros más iónicos son grandes, mientras que el volumen molecular apenas varía a lo largo de los confórmeros de cada LI.

A la vista de los resultados se puede observar una correlación clara entre las propiedades y la energía relativa de los confórmeros. Los confórmeros que presentan el momento dipolar más bajo, son lo que muestran el volumen más elevado. Estos confórmeros son menos estables que las estructuras iónicas y más adelante se verá que muestran valores de densidad y viscosidad relativamente bajos. Los confórmeros menos estables de los dos LIs más pequeños muestran una diferencia de energía superior a 10 kcal.mol^{-1} con respecto a los más estables. En ellos la distancia entre el C3 del catión y el anión es significativamente inferior a 2 \AA .

5. INFLUENCIA DE LA CADENA ALQUÍLICA EN LAS PROPIEDADES FÍSICOQUÍMICAS

Tabla 5.1: Energía relativa, distancias y ángulo con el anión, momento dipolar y volumen de los conformeros optimizados de $C_n\text{mimCl}$ ($n = 1, 2, 3$ y 4).

$C_n\text{mimCl}$	ΔE [kcal.mol ⁻¹]	C3-Cl [Å]	H8-Cl [Å]	θ_{C3H8Cl} [°]	μ [D]	V [Å ³]
mmimCl_a	0.00	3.00	1.81	175.7	11.38	182.8
mmimCl_b	0.07	2.35	2.57	65.9	6.28	182.3
mmimCl_c	2.21	3.20	2.09	161.9	12.81	179.2
mmimCl_d	8.62	4.88	5.71	36.5	14.96	174.2
mmimCl_e	11.64	1.80	2.33	48.6	1.80	195.5
emimCl_a	0.00	3.00	1.84	169.9	10.99	208.1
emimCl_b	0.58	2.40	2.57	68.8	6.88	208.7
emimCl_c	0.62	2.38	2.57	67.2	6.52	209.3
emimCl_d	0.77	2.44	2.57	70.6	6.85	207.3
emimCl_e	8.53	4.90	5.73	36.5	14.73	202.6
emimCl_f	13.82	1.80	2.32	49.1	1.88	223.5
pmimCl_a	0.00	2.98	1.82	168.6	11.15	238.5
pmimCl_b	0.55	2.40	2.57	68.8	6.90	236.4
pmimCl_c	0.78	2.42	2.58	69.3	6.22	236.9
pmimCl_d	0.79	2.41	2.58	69.2	6.48	235.4
pmimCl_e	1.53	2.44	2.59	69.9	6.70	236.5
pmimCl_f	5.22	2.00	2.41	55.5	3.47	247.7
pmimCl_g	8.07	4.90	5.73	36.5	14.55	231.0
pmimCl_h	8.39	4.88	5.71	36.5	15.37	230.9
bmimCl_a	0.00	3.00	1.84	168.2	10.71	264.0
bmimCl_b	0.00	2.41	2.57	69.0	6.94	264.1
bmimCl_c	0.14	3.00	1.84	167.6	10.90	262.0
bmimCl_d	0.20	2.42	2.58	69.5	6.47	261.3
bmimCl_e	0.87	2.41	2.57	69.1	6.92	262.8
bmimCl_f	1.16	2.43	2.58	70.0	6.52	257.9
bmimCl_g	1.21	2.42	2.58	69.3	6.45	262.3
bmimCl_h	1.58	3.00	1.85	166.5	10.65	262.0
bmimCl_i	1.60	2.98	1.82	169.4	11.08	266.7
bmimCl_j	5.77	2.00	2.40	55.5	3.43	270.9
bmimCl_k	8.55	4.88	5.71	36.5	15.57	254.7
bmimCl_l	8.75	4.92	5.76	36.0	14.56	257.4

5.2. Comportamiento químico de $C_n\text{mimCl}$

Para predecir el comportamiento químico de los cuatro LIs se ha analizado la densidad de carga de polarización sobre la superficie de todos los conformeros obtenidos de cada LI. Para el análisis del perfil sigma y del potencial sigma se han seleccionado únicamente dos conformeros de cada LI, correspondientes al conformero más polar y al menos polar en cada caso. Los conformeros más polares de cada LI son: mmimCl_d, emimCl_e, pmimCl_h, bmimCl_k, y los menos polares: mmimCl_e, emimCl_f, pmimCl_f, bmimCl_j. De nuevo, los cálculos computacionales han sido realizados considerando la metodología COSMO.

5.2.1. Densidad de carga de polarización

En la figura 5.4 se muestra la densidad de carga de polarización sobre la superficie de la cavidad para los conformeros obtenidos de cada LI. Cuando la densidad de carga de polarización toma valores positivos, la superficie de la cavidad es representada por el color rojo, mientras que el color azul corresponde a densidades de carga de polarización negativas. Cabe recordar, que el signo de la densidad de carga de polarización sobre la cavidad es opuesto a la polaridad molecular en la superficie. En la figura, los conformeros de cada LI están ordenados de acuerdo a su estabilidad energética. La falta de regiones de color rojo en algunos conformeros se relaciona con la debilidad de su carácter iónico. Por otra parte, las regiones de color amarillo y verde indican que la densidad de carga de polarización negativa es baja y se extiende alrededor del catión. Este hecho contrasta con el rojo intenso alrededor del anión en los conformeros más iónicos, que indica que la densidad de carga de polarización positiva está fuertemente

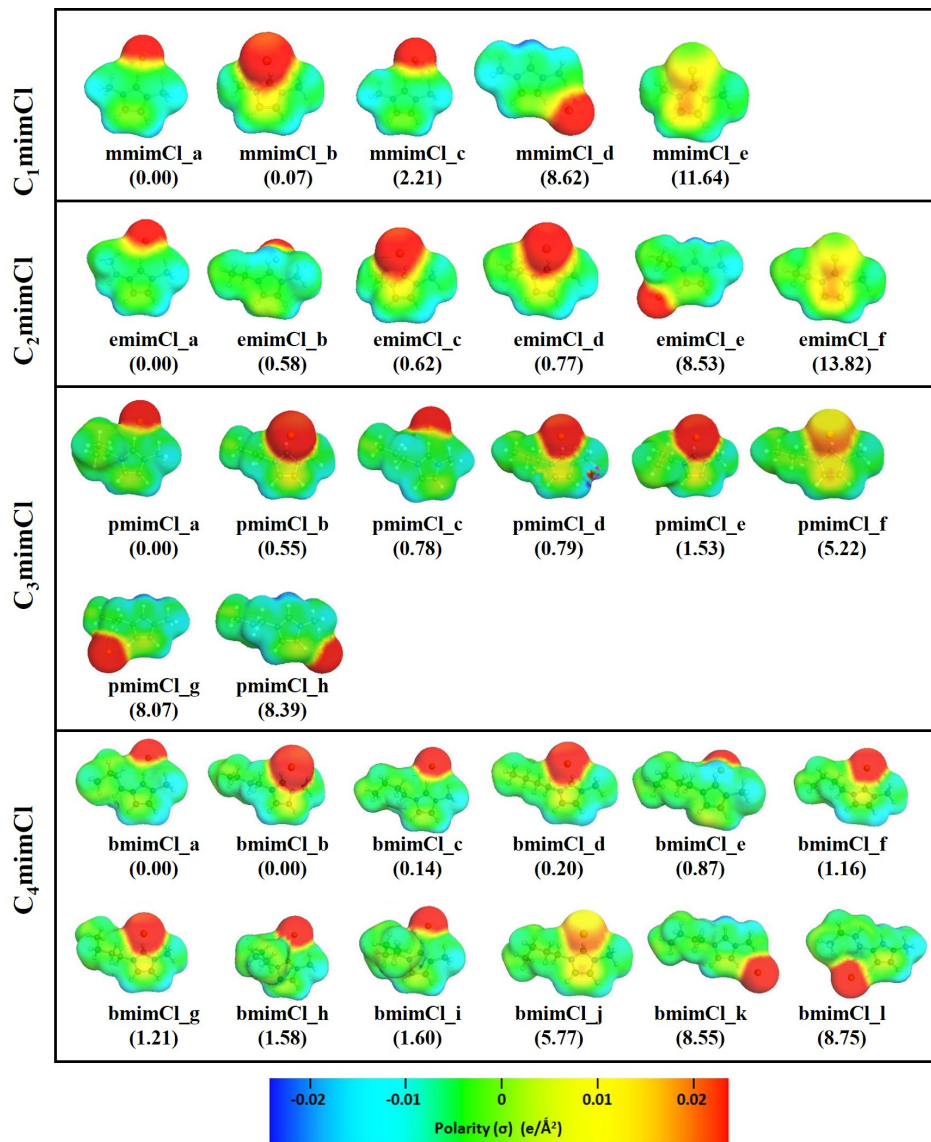


Figura 5.4: Densidad de carga de polarización de los confórmers de $C_n\text{mimCl}$ ($n = 1, 2, 3$ y 4) ordenados en orden creciente de energía. Las polaridades de la cavidad pueden ser negativas (azul), neutras (verde) y positivas (rojo). Las energías en kcal.mol^{-1} se dan entre paréntesis.

localizada alrededor del anión. Como se explicó en capítulos anteriores, la densidad de carga de polarización es útil para predecir el comportamiento químico. Así, los valores de densidad de carga de polarización positivos sobre el anión sugieren que esa región es susceptible de ataques electrófilos como ocurre en casi todos los confórmeros, excepto en los menos iónicos. Por el contrario, las regiones de densidad de carga de polarización negativa están significativamente menos marcadas, lo que sugiere una actividad inferior respecto a reactivos nucleófilos.

5.2.2. Perfil sigma y potencial sigma

Los perfiles sigma permiten completar lo predicho y analizar de manera más profunda la influencia de la estructura molecular en el comportamiento químico. La figura 5.5 muestra la representación de los perfiles sigma tanto de los confórmeros más polares como en los menos polares de cada LI. En particular, se puede observar que al aumentar la longitud de la cadena alquílica del catión se produce un aumento en la región neutra de los perfiles sigma. En cambio, no se observa casi influencia del perfil en la región correspondiente al anión localizada en los valores positivos de sigma. Estas descripciones de los perfiles sigma sugieren que el aumento de la longitud de la cadena alquílica del catión no afectará significativamente la reactividad de estos LIs con reactivos nucleófilos o electrófilos. También es notable que los picos correspondientes a las regiones del catión y del anión son más próximos entre ellos en los perfiles sigma de los confórmeros menos iónicos, lo que sugiere una menor actividad química que en los confórmeros más iónicos.

El potencial sigma se obtiene a partir del perfil sigma, y es útil para

5. INFLUENCIA DE LA CADENA ALQUÍLICA EN LAS PROPIEDADES FÍSICOQUÍMICAS

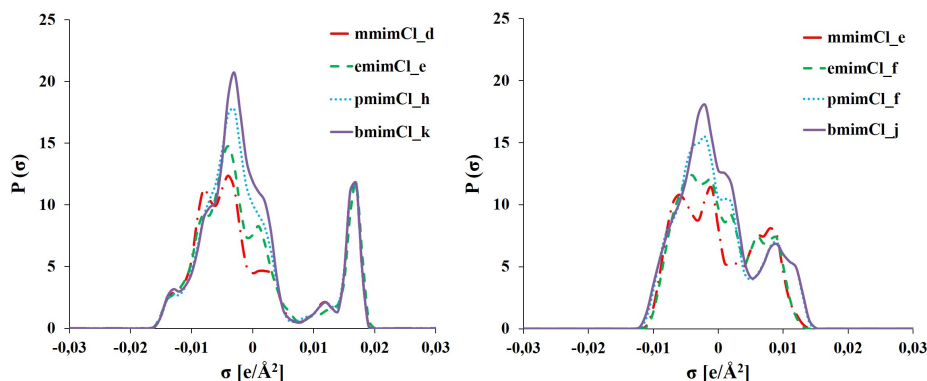


Figura 5.5: Perfiles sigma de los conformeros más polares (izquierda) y menos polares (derecha) de $C_n\text{mimCl}$ ($n = 1, 2, 3$ y 4).

deducir la afinidad del LI con otras sustancias. La región de valores negativos de sigma se relaciona con la afinidad por donadores de enlaces de hidrógeno, la región de valores positivos por aceptores de enlaces de hidrógeno y, la región central de sigma se conoce como de ausencia de enlace de hidrógeno.

Los potenciales sigma tanto de los conformeros más polares como de los menos polares de cada LI se representan en la figura 5.6. Los conformeros más iónicos muestran valores de potencial sigma negativos en la región de densidad de carga de polarización negativa, mientras que los conformeros menos iónicos muestran valores cercanos a cero. Por lo tanto, los conformeros más polares tienen una elevada afinidad por donadores de enlace de hidrógeno a diferencia de los conformeros menos polares. En todos los casos, los potenciales sigma sugieren tanto un comportamiento repulsivo con respecto a reactivos nucleófilos como casi nulo en la región central. Finalmente, se puede observar que los conformeros menos iónicos muestran ligeras diferencias al cambiar la longitud de la cadena, y estas diferencias aparecen solo en la región de carga de polarización negativa, mientras que apenas se observan diferencias en los conformeros más iónicos.

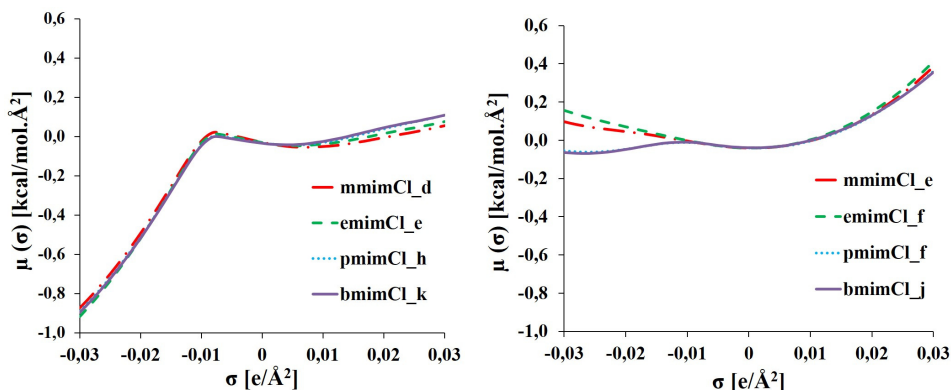


Figura 5.6: Potenciales sigma de los conformeros más polares (izquierda) y menos polares (derecha) de C_n mimCl ($n = 1, 2, 3$ y 4).

5.3. Estimación de propiedades con el método COSMO-RS

En la sección 3.4 se analizó el efecto que tenía la estructura molecular en la estimación de propiedades. En esta sección se va a analizar dicho efecto junto a la influencia de la longitud de la cadena alquílica del catión de C_n mimCl en la estimación de la densidad y la viscosidad a 298.15 K. Para ello, los conformeros seleccionados de cada LI son el conformero más estable, el conformero más polar y el conformero menos polar. También se tendrá en cuenta el tratamiento de conformeros para cada LI.

5.3.1. Densidad

En la literatura se pueden encontrar las densidades experimentales de estos LIs a distintas temperaturas, pero a temperatura ambiente solo se dispone de datos para el C_4 mimCl (1.082 g.mL^{-1}) [Huddleston et al., 2001, He et al., 2012b]. Así que, las densidades de los LIs C_1 mimCl (1.174

5. INFLUENCIA DE LA CADENA ALQUÍLICA EN LAS PROPIEDADES FÍSICOQUÍMICAS

g.mL^{-1}), C_2mimCl (1.138 g.mL^{-1}), C_3mimCl (1.092 g.mL^{-1}) han sido obtenidas por extrapolación a partir de valores experimentales a otras temperaturas [Fannin et al., 1984].

En la figura 5.7 se representan las densidades de los diferentes conforméromos seleccionados de cada uno de los LIs e incluido el tratamiento conforméromos de cada uno de ellos. También, los valores experimentales y las densidades extrapoladas están incluidos en la misma representación. La densidad disminuye con la longitud de cadena alquímica del catión. Las densidades más próximas a los datos de referencia corresponden a los conforméromos más estables de cada LI y al tratamiento de conforméromos. Para los conforméromos menos polares, en concreto C_1mimCl , C_2mimCl , C_3mimCl los resultados se encuentran lejos de los valores extrapolados.

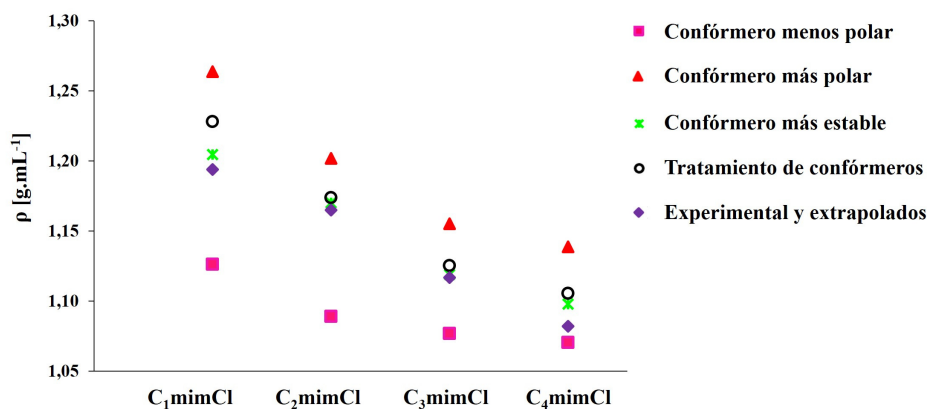


Figura 5.7: Densidades de los conforméromos de C_nmimCl ($n = 1, 2, 3$ y 4) menos polar, más molar, más estable, tratamiento de conforméromos, valores experimentales y extrapolados.

5.3.2. Viscosidad

Los puntos de fusión de estos LIs recogidos en la base de datos ILThermo [Dong et al., 2006] son 125 °C para el C₁mimCl [Verevkin et al., 2013], 87 °C para el C₂mimCl [Solà Cervera et al., 2010, Verevkin et al., 2013], 52 °C para el C₃mimCl [Verevkin et al., 2013], y 40-70 °C para el C₄mimCl [Huddleston et al., 2001, Domańska and Bogel-Lukasik, 2004, Verevkin et al., 2013]. Estos datos generan dudas sobre la consideración del C₁mimCl como LI. No obstante, conviene indicar que no existe una definición clara de LI encontrándose definiciones diferentes según cada autor. Hay que tener en cuenta que C₂mimCl tiene menor simetría molecular que C₁mimCl y por tanto su punto de fusión debe ser menor que el correspondiente a C₁mimCl. No obstante, a pesar de su mayor punto de fusión, la viscosidad del C₁mimCl debería ser menor que la del C₂mimCl [Verevkin et al., 2013], según los datos reportados por Seddon [Seddon et al., 2002] para la serie C_nmimCl.

Los valores de la viscosidad experimental de C₁mimCl y C₃mimCl no se encuentran disponibles en la literatura. En el caso de C₂mimCl y C₄mimCl no hay datos experimentales de viscosidad a temperatura ambiente, solo se dispone de ellos a temperaturas elevadas [Fendt et al., 2011]. Se han estimado los valores a temperatura ambiente por extrapolación a partir de los disponibles, resultando: $5.80 \cdot 10^2$ cP para el C₂mimCl y $1.16 \cdot 10^3$ cP para el C₄mimCl.

En la figura 5.8 se representan las viscosidades estimadas de los confórmers menos polar, más polar, más estable y teniendo en cuenta el tratamiento de confórmers de cada LI. Las viscosidades estimadas con el método COSMO-RS resultan elevadas, como cabe esperar de las fuertes interaccio-

5. INFLUENCIA DE LA CADENA ALQUÍLICA EN LAS PROPIEDADES FÍSICOQUÍMICAS

nes de Coulomb, y crecen con el aumento de la cadena alquímica del catión. No obstante estos valores estimados resultan bajos en comparación con los datos extrapolados. Los conformeros más polares son los que presentan los valores más elevados de viscosidad y las viscosidades estimadas de los conformeros menos polares resultan extremadamente bajas. El intervalo de valores de viscosidad entre las estructuras más polares y las estructuras menos polares es de 130-270 cP. Esto confirma que la predicción de la viscosidad depende mucho del conformero considerado para el estudio. Esta diferencia entre estructuras aumenta con la longitud de la cadena alquímica del catión y parece grande, pero es despreciable en comparación con los valores extrapolados. A diferencia de la densidad, el tratamiento de conformeros no parece ser apropiado para estimar la viscosidad. Y a la vista de los resultados, otros métodos como la dinámica molecular podrían ser más fiables [Butler and Müller-Plathe, 2012, Batista et al., 2014, Chen et al., 2014].

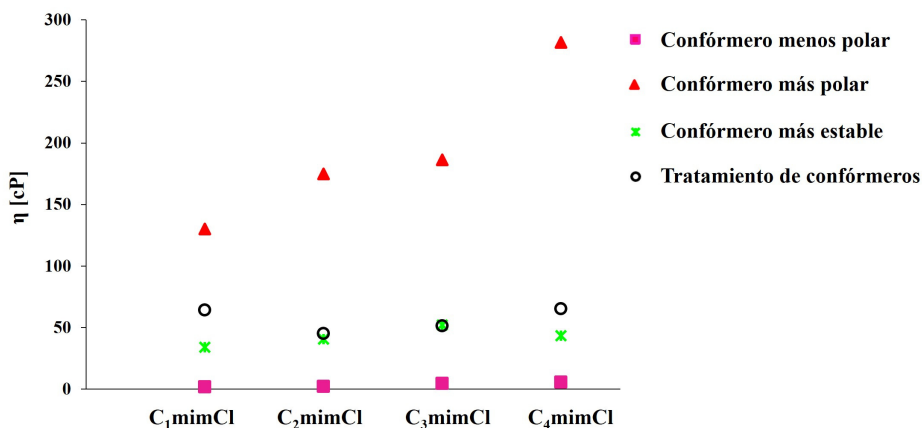


Figura 5.8: Viscosidades de los conformeros de C_nmimCl ($n = 1, 2, 3$ y 4) menos polar, más molar, más estable, tratamiento de conformeros.

Capítulo 6

Efecto de la constante dieléctrica y del modelo en las propiedades fisicoquímicas

En este capítulo se aborda el efecto de la constante dieléctrica y del modelo en la estimación de las propiedades fisicoquímicas. Como se mencionó en la sección 1.1, a la hora de estudiar la estructura de los LIs, suelen manejarse dos modelos, el ya mencionado modelo par iónico (CA) que considera los iones a una distancia fija; y el modelo iones separados (C+A) que los considera como iones independientes.

Hasta ahora se ha considerado la estructura del LI a partir del modelo CA, y los capítulos anteriores muestran que la elección de este modelo para definir el LI conduce a estimaciones razonables de diversas propiedades fisicoquímicas. No obstante, en este capítulo se efectuará una comparación de las estimaciones de algunas propiedades realizadas con ambos modelos, con el fin de establecer la mayor o menor conveniencia de usar un modelo dado en cada caso. Para este estudio se ha seleccionado una se-

rie de LIs ampliamente investigados experimentalmente y con diversidad bibliográfica. Cada uno de ellos está formado por un catión del tipo 1-alquil-3-metilimidazolio ($C_n\text{mim}^+$), con $n = 1, \dots, 12$, y un único anión: el bis(trifluorometilsulfonil)imida (NTf_2^-). Sobre estos LIs, se han realizado las estimaciones de cuatro propiedades mediante COSMO-RS: entalpía de vaporización, presión de vapor, densidad y viscosidad. En los casos en que ha sido posible, se han comparado las predicciones con los datos experimentales, a diferentes temperaturas en el caso de la presión de vapor, y a 298.15 K en el resto. Para completar el estudio, se ha estudiado el efecto del valor de la constante dieléctrica empleado en los cálculos sobre la calidad de las predicciones.

Además, se han analizado los perfiles y potenciales sigma, para explorar el comportamiento químico de estos LIs, y el efecto de la longitud de la cadena alquílica sobre este comportamiento y sobre las propiedades estudiadas.

6.1. Modelos y constantes dieléctricas: Influencia en la estructura molecular

Como se mencionó en la sección anterior, en este capítulo se van a estudiar los LIs de tipo bis(trifluorometilsulfonil)imida de 1-alquil-3-metilimidazolio, formados por un anión común a todos ellos: la bis(trifluorometilsulfonil)imida (NTf_2^-), y por una serie de cationes ($C_n\text{mim}^+$), basados en el ión imidazolio, que van desde el 1,3-dimetilimidazolio ($C_1\text{mim}^+$) hasta el 1-dodecil-3-metilimidazolio ($C_{12}\text{mim}^+$). La figura 6.1 refleja la estructura general de esta serie de LIs.

6.1. Modelos y constantes dieléctricas: Influencia en la estructura molecular

Como también se mencionó anteriormente, se van a aplicar los dos modelos empleados habitualmente en la descripción de la estructura de los LIs: el modelo C+A, que considera los iones como especies moleculares independientes, y el modelo CA, que considera cada par catión-anión como una molécula. La figura 6.2 ilustra ambos modelos.

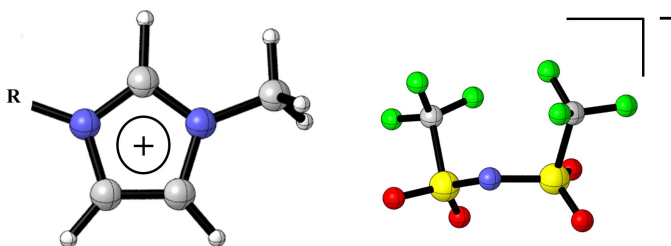


Figura 6.1: Estructura general de $C_n\text{mimNTf}_2$, R es C_n ($n = 1-12$).

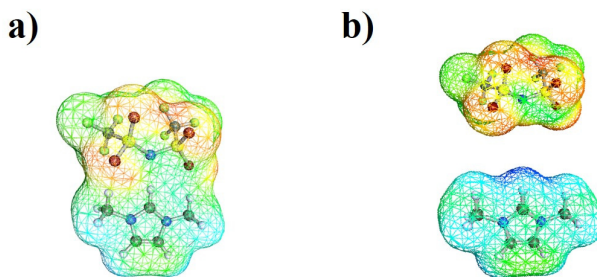


Figura 6.2: a) Modelo par iónico (CA) y b) modelo iones independientes (C+A).

Las estructuras optimizadas se han utilizado como punto de partida para COSMO, y la carga de polarización en la superficie de la cavidad se ha calculado utilizando diferentes valores de la constante dieléctrica, ϵ . De

6. EFECTO DE LA CONSTANTE DIELÉCTRICA Y DEL MODELO EN LAS PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS

esta manera se puede analizar el efecto de la constante dieléctrica en la estructura molecular del LI y en sus propiedades. Los datos reportados por Lashkari [Lashkari and Arshadi, 2004] indican que para valores de la constante dieléctrica por encima de 80 no se aprecian diferencias significativas en las propiedades. Por ese motivo, los valores de las constantes dieléctricas escogidas para este análisis, además del correspondiente a la fase gas ($\epsilon = 1$), han sido: 2, 10, 32 y 78, que corresponden aproximadamente a algunos disolventes comunes de diferente polaridad: benceno, dicloroetano, metanol y agua, respectivamente.

En la tabla 6.1 se muestra la influencia de la constante dieléctrica en la estructura molecular para el caso del par iónico más sencillo, $C_1\text{mimNTf}_2$. En ella se recogen la distancia entre iones, medida en términos de la distancia entre el hidrógeno más ácido del grupo imidazolio y el nitrógeno del anión, y la energía de interacción del par iónico, definida como la diferencia de energía electrónica total entre los dos modelos: $\Delta E_{int} = E_{CA} - (E_C + E_A)$. Como se aprecia en la tabla, la formación del par iónico es un proceso exoérgico, cuya energía de interacción disminuye al aumentar el valor de la constante dieléctrica, con un valor de 300 kJ.mol^{-1} en el caso de $\epsilon = 1$, y de 2 kJ.mol^{-1} , en el de $\epsilon = 78$. Además, también se observa que la distancia entre iones aumenta con el valor de ϵ .

Tabla 6.1: Energía de interacción [kJ.mol^{-1}] y distancia catión-anión [\AA] del modelo CA de $C_1\text{mimNTf}_2$ y diferentes constantes dieléctricas.

ϵ	1	2	10	33	78
ΔE_{int}	-315.6	-131.0	-26.0	-6.2	-1.5
$d_{H(C^+)-N(A^-)}$	2.07	2.26	2.46	2.54	2.57

6.1. Modelos y constantes dieléctricas: Influencia en la estructura molecular

La tabla 6.2 recoge los valores de la energía de interacción y de la distancia entre el catión y el anión con los valores de constantes dieléctricas más extremos para todos los pares iónicos. Se observa que la distancia entre los iones para $\epsilon = 1$ es similar en los doce pares iónicos, mientras que para $\epsilon = 78$ la diferencia es de alrededor de 0.30 Å. Con respecto a la energía de interacción, se observan diferencias más significativas entre los diferentes valores de constante dieléctrica. Esta diferencia es alrededor de 10 kJ.mol⁻¹ para $\epsilon = 1$, y 1 kJ.mol⁻¹ para $\epsilon = 78$.

Tabla 6.2: Energía de interacción [kJ.mol⁻¹] y distancia catión-anión [Å] del modelo CA de C₁₋₁₂mimNTf₂ con $\epsilon = 1$ y $\epsilon = 78$.

C _n mimNTf ₂	ΔE_{int}		$d_{H(C^+)-N(A^-)}$	
	$\epsilon = 1$	$\epsilon = 78$	$\epsilon = 1$	$\epsilon = 78$
C ₁ mimNTf ₂	-315.6	-1.5	2.07	2.57
C ₂ mimNTf ₂	-314.6	-1.8	2.09	2.44
C ₃ mimNTf ₂	-310.0	-1.0	2.10	2.59
C ₄ mimNTf ₂	-308.5	-0.8	2.10	2.69
C ₅ mimNTf ₂	-308.0	-1.0	2.10	2.58
C ₆ mimNTf ₂	-307.1	-0.4	2.10	2.64
C ₇ mimNTf ₂	-307.1	-0.6	2.10	2.78
C ₈ mimNTf ₂	-306.6	-0.8	2.10	2.71
C ₉ mimNTf ₂	-306.3	-0.5	2.10	2.73
C ₁₀ mimNTf ₂	-306.3	-0.4	2.10	2.65
C ₁₁ mimNTf ₂	-306.5	-0.9	2.11	2.58
C ₁₂ mimNTf ₂	-306.6	-1.0	2.11	2.58

Como se ha venido mencionando, otro aspecto de interés es el efecto del modelo y de factores como la longitud de la cadena alquílica y el valor de la constante dieléctrica en las predicciones del comportamiento químico de los LIs con COSMO. Por ello, se ha procedido a analizar su influencia en los perfiles y potenciales sigma de esta serie de LIs. En la figura 5.5 ya se

6. EFECTO DE LA CONSTANTE DIELÉCTRICA Y DEL MODELO EN LAS PROPIEDADES FISCOQUÍMICAS

podía observar para un número menor de pares iónicos el aumento del pico en la región central correspondiente a densidades de carga neutras cuando se aumenta la longitud de la cadena alquílica del catión. Este hecho también se puede apreciar en las figuras 6.3 para la serie de los doce LIs como modelo C+A y ϵ con valores 1 y 78, y en las figuras 6.4, para el modelo CA y los mismos valores de la constante dieléctrica. También puede observarse que las regiones de mayor polaridad, tanto negativa como positiva, apenas se ven afectadas por la longitud de la cadena alquílica del catión.

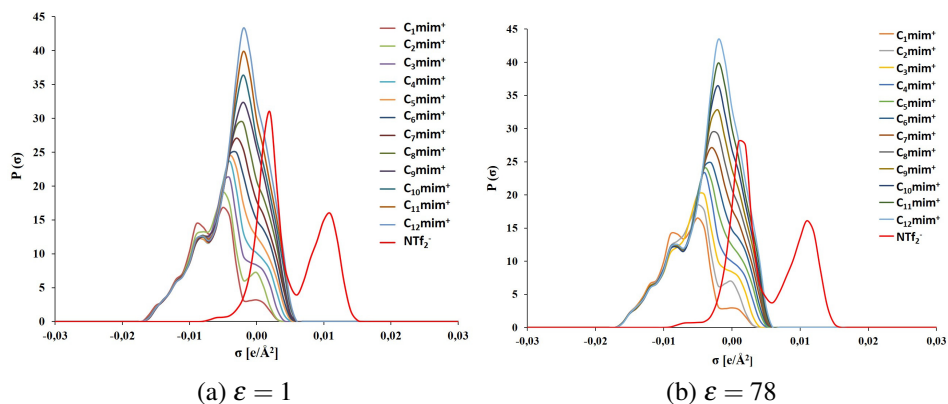


Figura 6.3: Perfiles sigma del modelo C+A de $C_{1-12}\text{mimNTf}_2$.

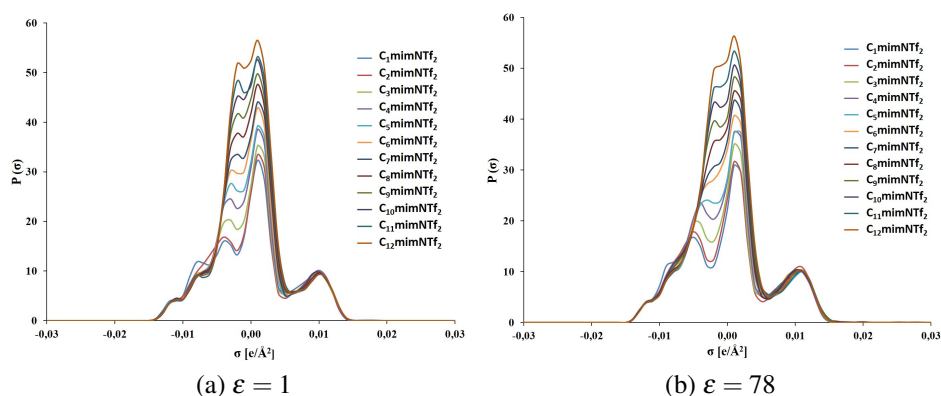


Figura 6.4: Perfiles sigma del modelo CA de $C_{1-12}\text{mimNTf}_2$.

Para poder visualizar y analizar las diferencias entre modelos, se ha escogido el LI más sencillo de la serie y los valores de constantes dieléctricas más extremas. En la figura 6.5 se muestran los perfiles sigma de este LI con los modelos C+A (líneas punteadas y de trazos) y CA (líneas continuas) para $\epsilon = 1$ (negro) y $\epsilon = 78$ (rojo). Como se aprecia, el valor de la constante dieléctrica apenas afecta al perfil sigma en ambos modelos, salvo un pequeño desplazamiento del pico correspondiente a la región de polaridad positiva (anión) hacia valores mayores de la densidad de carga de polarización al aumentar el valor de ϵ . Por otra parte, los picos de las regiones más polares se encuentran más próximos entre sí en el caso del modelo CA que en el C+A, y el pico correspondiente a la región de polaridad positiva es significativamente menor en primer modelo (CA) que en el segundo (C+A). Estas observaciones indican que el modelo CA predice una menor reactividad química del LI frente a reactivos electrófilos y nucleófilos que el modelo C+A.

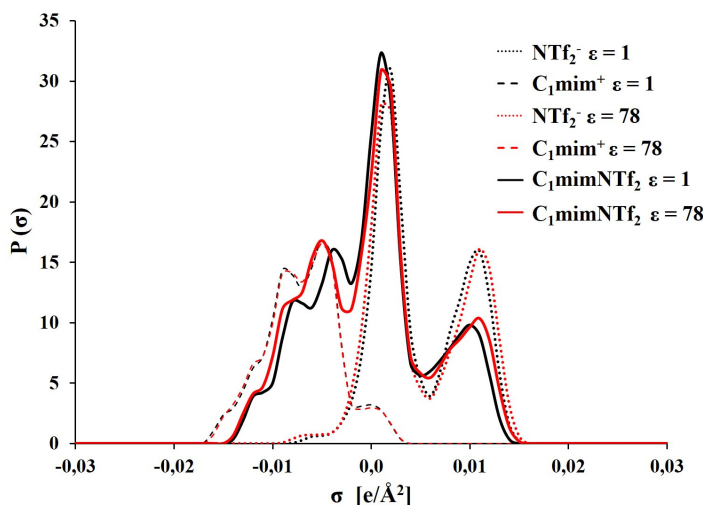


Figura 6.5: Perfil sigma del modelo C+A y CA de $C_1\text{mimNTf}_2$ - $\epsilon = 1$ (línea negra) y $C_1\text{mimNTf}_2$ - $\epsilon = 78$ (línea roja).

6. EFECTO DE LA CONSTANTE DIELECTRICA Y DEL MODELO EN LAS PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS

Para completar el estudio del comportamiento químico de esta serie de LIs se han analizado sus potenciales sigma de nuevo en el par iónico más sencillo, $C_1\text{mimNTf}_2$. En la figura 6.6 se recogen los potenciales sigma de este LI obtenidos con diferentes valores de la constante dieléctrica. Como se aprecia, al aumentar el valor de la constante dieléctrica también aumenta la afinidad por medios de polaridad negativa –donadores de enlaces de hidrógeno– a diferencia de lo que sucede respecto de los medios de polaridad positiva –aceptores de enlaces de hidrógeno– donde el comportamiento es repulsivo en todos los casos y apenas se ve afectado por el valor de ϵ . Conviene notar además que el comportamiento atractivo con medios de polaridad negativa solo se alcanza para valores no pequeños de ϵ . En particular, en los casos estudiados se observa para $\epsilon = 10, 33$ y 78 .

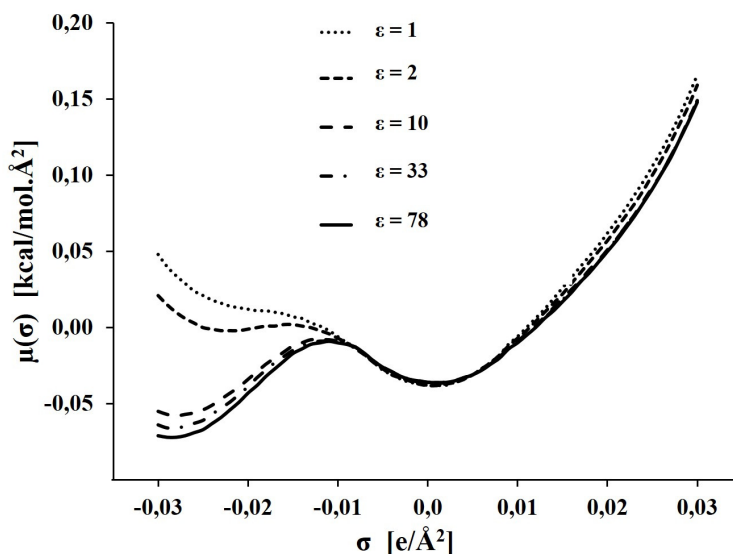


Figura 6.6: Potenciales sigma del modelo CA de $C_1\text{mimNTf}_2$ para diferentes valores de constantes dieléctricas.

6.2. Estimación de propiedades con el método COSMO-RS

Como se ha señalado en la introducción, se ha considerado especialmente interesante la comparación de los resultados obtenidos con los dos modelos de estructura de los LIs a la hora de estimar propiedades fisicoquímicas con COSMO-RS. En particular la comparación resulta muy ilustrativa cuando se dispone de datos experimentales que puedan servir de referencia. Por este motivo, se han elegido cuatro propiedades que, aparte de resultar de la mayor importancia en la simulación de procesos, permiten una comparación con los datos experimentales, en algunos casos de manera directa y, en otro, a través de extrapolaciones.

Las propiedades elegidas con este fin son la entalpía de vaporización, la presión de vapor, la densidad y la viscosidad. En el caso de la presión de vapor, el estudio se ha llevado a cabo para un intervalo de temperaturas, mientras que para las otras tres se han considerado a temperatura ambiente. Además, se ha analizado la influencia de la longitud de la cadena alquílica del catión y el efecto del modelo en la predicción de estas propiedades.

6.2.1. Entalpía de vaporización y presión de vapor

En la figura 6.7 se muestran los resultados de las entalpías de vaporización predichas con los modelos CA y C+A, tomando los valores más extremos de constantes dieléctricas. En el modelo de iones independientes (C+A) no se observan diferencias significativas entre los resultados obtenidos con ambos valores de ϵ , mientras que en el modelo CA hay una diferencia alrededor de $15 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$. Los resultados obtenidos con el valor de

6. EFECTO DE LA CONSTANTE DIELECTRICA Y DEL MODELO EN LAS PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS

$\epsilon = 78$ son los más próximos a los datos experimentales [Rocha et al., 2011]. Ambos modelos presentan un mínimo de entalpía de vaporización en el $C_2\text{mimNTf}_2$. El hecho de que, contrariamente a la tendencia general, el valor de la entalpía de vaporización del $C_1\text{mimNTf}_2$ resulte mayor que la del $C_2\text{mimNTf}_2$ ha sido atribuido a la mayor simetría del $C_1\text{mimNTf}_2$, que da lugar a una interacción electrostática en los iones más intensa que en el $C_2\text{mimNTf}_2$ [Rocha et al., 2014].

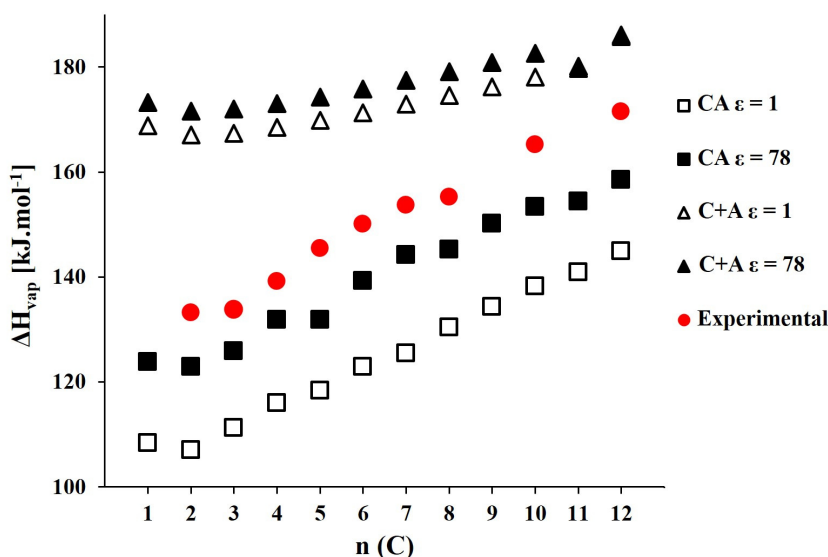


Figura 6.7: Entalpía de vaporización con ambos modelos de la serie $C_n\text{mimNTf}_2$ ($n = 1-12$) con $\epsilon = 1$ y $\epsilon = 78$, incluyendo datos experimentales.

Los resultados sugieren que el modelo CA es más apropiado para la estimación de esta propiedad. Esta conclusión se refuerza con la figura 6.8, en la que se representan las presiones de vapor en función de la temperatura estimadas con COSMO-RS para la serie completa. Como se aprecia en la figura, la presión de vapor disminuye con la longitud de la cadena alquílica,

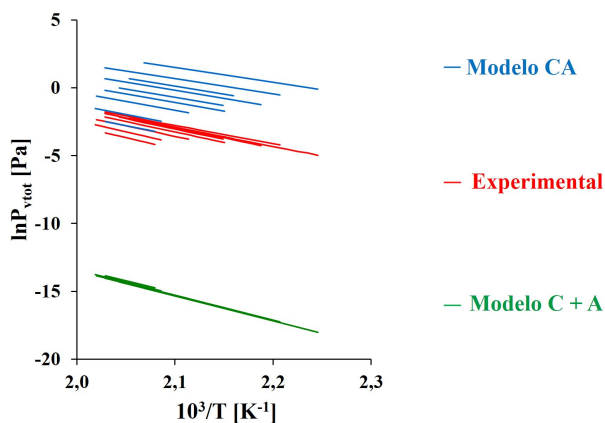


Figura 6.8: $\ln P_{v_{tot}}$ con respecto a la temperatura de ambos modelos de la serie $C_n\text{mimNTf}_2$ ($n = 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10$ y 12), incluyendo datos experimentales.

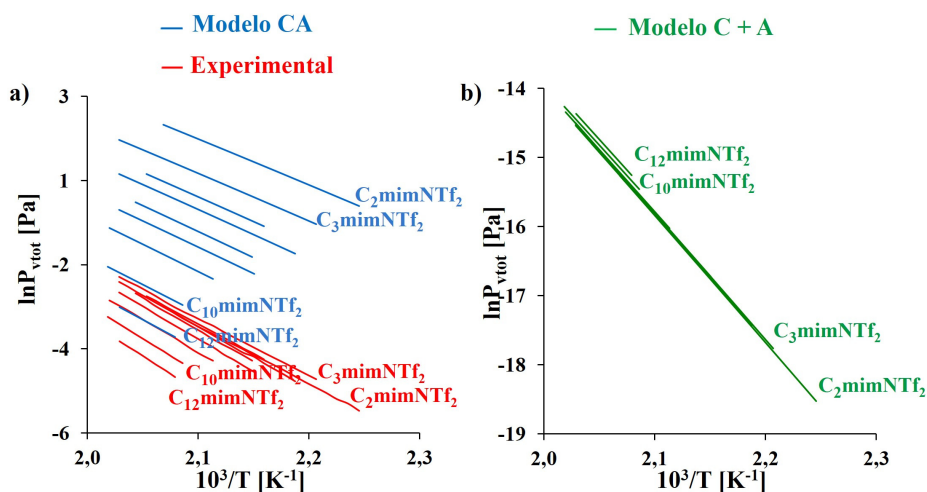


Figura 6.9: a) $\ln P_{v_{tot}}$ con respecto a la temperatura del modelo CA de la serie $C_n\text{mimNTf}_2$ ($n = 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10$ y 12) y los datos experimentales. b) $\ln P_{v_{tot}}$ con respecto a la temperatura del modelo C+A de la serie $C_n\text{mimNTf}_2$ ($n = 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10$ y 12).

comportamiento que coincide con el de los datos experimentales. No obstante, en la figura 6.9 puede verse que, en el caso del modelo CA, el orden de los LIs $C_2\text{mimNTf}_2$ y $C_3\text{mimNTf}_2$ se encuentra invertido respecto al resultado experimental. Algo similar sucede para el par $C_{10}\text{mimNTf}_2$ y $C_{12}\text{mimNTf}_2$ en el caso del modelo C+A.

6.2.2. Densidad y viscosidad

Como se ha mencionado en capítulos anteriores, la densidad es una de las propiedades más estudiadas de los LIs. La figura 6.10 muestra los resultados estimados usando COSMO-RS para la serie $C_n\text{mimNTf}_2$ ($n = 1-12$) a 298.15 K con los valores escogidos de constante dieléctrica, y considerando ambos modelos. Como se observa en la figura, para el modelo CA, la densidad obtenida con $\epsilon = 78$ resulta menor, y algo más alejada de los resultados experimentales encontrados en la literatura [Esperança et al., 2009, Tariq et al., 2009], que para $\epsilon = 1$. Sin embargo, si el LI es considerado como iones independientes su densidad estimada está más próxima a los datos experimentales y es prácticamente independiente del valor de ϵ , como se puede apreciar en la figura 6.11.

Las viscosidades para la serie $C_n\text{mimNTf}_2$ ($n = 1-12$) han sido estimadas a 298.15 K usando de nuevo COSMO-RS. La figura 6.12 a) muestra los resultados obtenidos con ambos modelos y diferentes valores de constante dieléctrica. En ella se incluyen también, como referencia, los valores experimentales [Tariq et al., 2011]. La figura 6.12 b) muestra las curvas ajustadas a partir de los valores obtenidos con ambos modelos y con $\epsilon = 1$, que son las más próximas a los datos experimentales. La viscosidad aumenta con la longitud de la cadena alquílica del catión. Esto puede interpretarse en térmi-

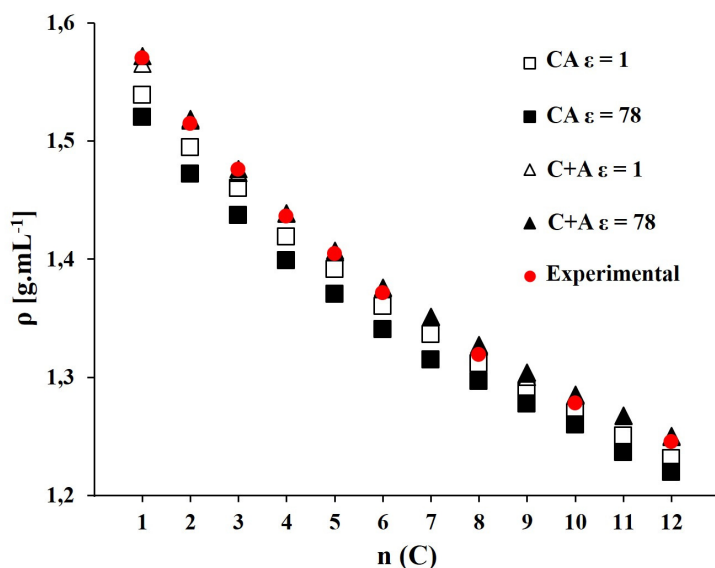


Figura 6.10: Densidad de la serie $C_n\text{mimNTf}_2$ ($n = 1-12$) representada con ambos modelos en fase gas y agua, incluyendo datos experimentales.

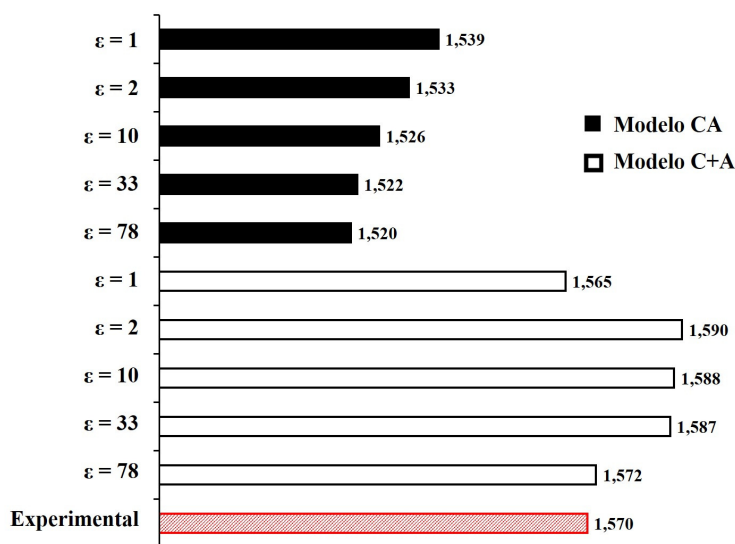


Figura 6.11: Densidad en g.mL^{-1} de $C_1\text{mimNTf}_2$ en diferentes fases, incluyendo datos experimentales.

6. EFECTO DE LA CONSTANTE DIELÉCTRICA Y DEL MODELO EN LAS PROPIEDADES FISCOQUÍMICAS

nos de fuerzas de dispersión elevadas. Las viscosidades obtenidas con $\varepsilon = 78$ son mayores que las estimadas con $\varepsilon = 1$. En la figura 6.12 b) se puede observar un cruce entre ambos modelos en $C_8\text{mimNTf}_2$, y una segunda intersección entre el ajuste del modelo CA y los datos experimentales. Por lo tanto, las mejores estimaciones de viscosidad para esta serie de LIs resultan ser las efectuadas con $\varepsilon = 1$, y con el modelo seleccionado en función de la longitud de cadena alquílica del catión. Así, el modelo CA es más apropiado para aquellos LIs de cadena alquílica con $n < 8$, mientras que para los LIs con $n > 8$ es más adecuado considerarlos como iones independientes.

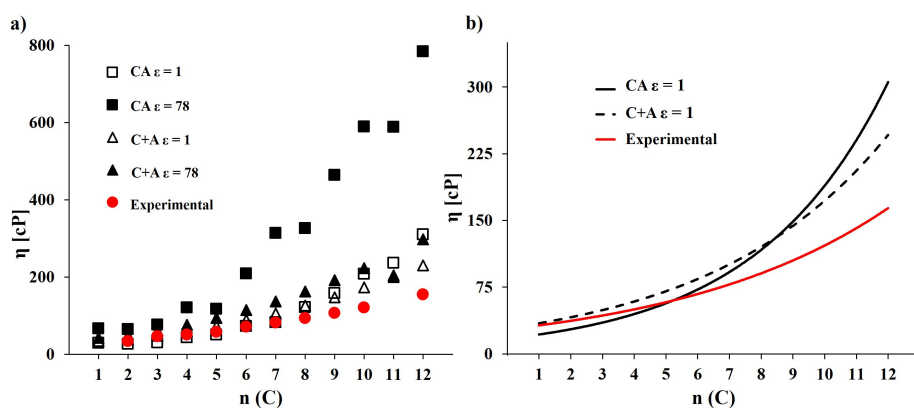


Figura 6.12: a) Viscosidad de serie $C_n\text{mimNTf}_2$ ($n = 1-12$) representada con ambos modelos en fase gas y agua, incluyendo datos experimentales. b) Funciones de tipo exponencial para ambos modelos en fase gas, incluyendo datos experimentales.

Por último, la tabla 6.3 presenta un resumen de los resultados obtenidos para un solo LI de la serie, con el objetivo de dar una visión global del efecto de la constante dieléctrica y la selección del modelo en la predicción de propiedades. Aunque por consistencia con el estudio realizado antes hubiese sido más adecuado continuar con el sistema $C_1\text{mimNTf}_2$, la falta de

suficientes datos experimentales sobre este sistema nos ha llevado a elegir el $C_4mimNTf_2$, para el que sí se dispone de estos datos en la literatura [Weingärtner, 2006].

Tabla 6.3: Comparación de resultados teóricos y experimentales para la entalpía de vaporización, la densidad, la viscosidad considerando ambos modelos y diferentes medios en el $C_4mimNTf_2$.

ϵ	ΔH_{vap} [kJ.mol ⁻¹]		ρ [g.mL ⁻¹]		η [cP]	
	CA	C+A	CA	C+A	CA	C+A
1	116.0	168.5	1.419	1.438	43.58	59.07
2	118.4	170.1	1.399	1.442	55.44	64.35
10	128.3	172.0	1.403	1.440	94.42	71.88
33	130.3	172.6	1.404	1.440	109.44	74.19
78	131.8	173.1	1.399	1.439	120.30	76.49
Experimental	139.2 ^a		1.436 ^b		50.62 ^c	

^a [Rocha et al., 2011]

^b [Tariq et al., 2009]

^c [Tariq et al., 2011]

Como se puede observar en la tabla 6.3, la entalpía de vaporización resulta subestimada cuando se considera el modelo de par iónico, y es sobreestimada cuando se usa el de iones independientes. La mejor predicción se alcanza con el valor más alto de ϵ y con el modelo CA. Por contra, el modelo C+A es el que mejor predice la densidad con independencia del valor de ϵ . Por último, la mejor predicción de la viscosidad resulta con valores bajos de ϵ siendo casi independiente del modelo seleccionado.

Capítulo 7

LIs constituidos por aminoácidos

Se ha procedido a extender la aplicación de los procedimientos de cálculo y de análisis desarrollados a lo largo de los capítulos anteriores al estudio de una clase de LIs conocida como LIs avanzados. Estos están basados en aniones estables como son los α -aminoácidos (AAs), y en el catión N,N,N-trimetiletanoamonio, conocido como catión colina (Ch) [Gorke et al., 2010]. Este catión es un nutriente esencial [Zeisel and da Costa, 2009] y un buen candidato para la combinación con aniones apropiados para producir LIs de toxicidad baja [Ventura et al., 2014] y elevada biodegradabilidad [Hou et al., 2013]. Las aminas cuaternarias se encuentran en continua investigación, en combinación con ácidos carboxílicos [Muhammad et al., 2012] o formando compuestos eutécticos [Abbott et al., 2004, Constantin et al., 2015]. También, están siendo estudiadas junto con otros cationes en mezclas binarias con el fin de aumentar la solubilidad de CO₂ en ellas [Ivanova et al., 2015]. Asimismo se han estudiado mecanismos de interacción de grafeno y nanotubos de carbono con LIs ba-

sados en el catión colina [Aparicio and Atilhan, 2012, Herrera et al., 2014], y con LIs formados por derivados de imidazolios como catión y AAs como aniones [Fukumoto et al., 2005, Mohajeri and Ashrafi, 2011]. Además, los LIs son estudiados en combinación de compuestos farmacéuticamente activos con el fin de mejorar propiedades antiinflamatorias, antibacterianas y antialérgicas en comparación con sus homólogos convencionales [Bica et al., 2012, Shamshina et al., 2013]. La combinación del catión colina y el grupo funcional carboxílico de los AAs como anión, da lugar a LIs que se denominan genéricamente como ChAA-LIs. Estos sistemas están siendo investigados para mejorar la actividad enzimática de las lipasas en la extracción enzimática y biocatálisis [Deive et al., 2015]. Se ha demostrado que algunos LIs son favorables como agentes antimicrobianos y antitumorales mamarios [Docherty and Kulpa Jr, 2005, Kumar et al., 2009], pero recientemente estos sistemas ChAA-LIs están siendo investigados en estudios contra el cáncer de mama [Guncheva et al., 2015].

En este trabajo se ha decidido centrarse en LIs con el grupo funcional del ácido carboxílico de los AAs como anión. Para ello, se han considerado veinte sistemas ChAA-LIs para efectuar un análisis teórico de su estructura molecular, predecir mediante COSMO-RS los valores a temperatura ambiente de algunas de sus propiedades fisicoquímicas como son la densidad y la viscosidad, y estudiar su polaridad e hidrofobicidad. Los valores estimados de las propiedades fisicoquímicas han sido comparados con otro método de cálculo [Benedetto et al., 2014] y con datos experimentales [Tao et al., 2013, De Santis et al., 2015].

7.1. Optimización de la geometría

Todas las geometrías han sido optimizadas mediante cálculos DFT comprobando en todos los casos la ausencia de frecuencias imaginarias en las estructuras optimizadas. Los cálculos se han hecho en el marco de los métodos DFT, con el bien conocido funcional B3LYP [Becke, 1988, Lee et al., 1988, Miehlich et al., 1989]. La base de cálculo empleada ha sido la 6-311+G**, es decir una base triple zeta [McLean and Chandler, 1980, Raghavachari et al., 1980] incluyendo funciones de polarización en todos los átomos, y funciones difusas [Clark et al., 1983] en los átomos pesados [Frisch et al., 1984]. Todos los cálculos se han llevado a cabo con Gaussian09 [Frisch et al., 2010], y las energías han sido corregidas con BSSE usando el método CP [Boys and Bernardi, 1970].

7.2. Estructura molecular de ChAA-LIs

Un AA es una molécula orgánica con un grupo amino y un grupo carboxílico unidos a un mismo átomo de carbono –ver figura 7.1. La unión de varios AAs da lugar a cadenas peptídicas conocidas como proteínas cuando la cadena supera los 50 AAs. Por este motivo, los AAs más frecuentes son aquellos que forman parte de las proteínas.

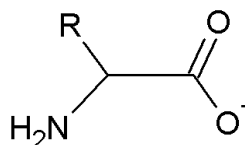


Figura 7.1: Estructura general de los aniones AAs.

Existen dos tipos principales de AAs según su procedencia –ver figura 7.2. Se consideran **AAs esenciales** aquellos que no pueden ser sintetizados en el organismo y pueden ser obtenidos en la alimentación. Estos son: arginina (Arg), fenilalanina (Phe), histidina (His), isoleucina (Ile), leucina (Leu), lisina (Lys), metionina (Met), treonina (Thr), triptófano (Trp), valina (Val). En cambio, los **AAs no esenciales** son aquellos que pueden ser sintetizados en el organismo a partir de otras sustancias. Este grupo lo componen: alanina (Ala), asparagina (Asn), ácido aspártico (Asp), cisteína (Cys), ácido glutámico (Glu), glutamina (Gln), glicina (Gly), prolina (Pro), serina (Ser), tirosina (Tyr). Otra clasificación de los AAs que resulta de utilidad se basa en propiedades como acidez o hidrofobicidad en función de su cadena lateral [Betts and Russell, 2003, Bischoff and Schlüter, 2012]. Los AAs hidrofóbicos residen predominantemente en el interior de las proteínas y no se ionizan ni participan en la formación de enlaces de hidrógeno. En cambio, los AAs hidrofílicos a menudo están implicados en la formación de enlaces de hidrógeno y se encuentran en las superficies externas de las proteínas.

Por su parte, el catión colina participa en múltiples reacciones metabólicas. Se considera un antiinflamatorio y forma parte de otros compuestos de gran importancia funcional como la acetilcolina, un neurotransmisor esencial para el buen funcionamiento del sistema nervioso. La colina es una amina cuaternaria –ver figura 7.3– y, por tanto se encuentra dentro del grupo de los cationes favorables para formar LIs.

Algunos ChAA-LIs se pueden sintetizar experimentalmente con buenos rendimientos aunque supone demasiado tiempo en la síntesis. La figura 7.4

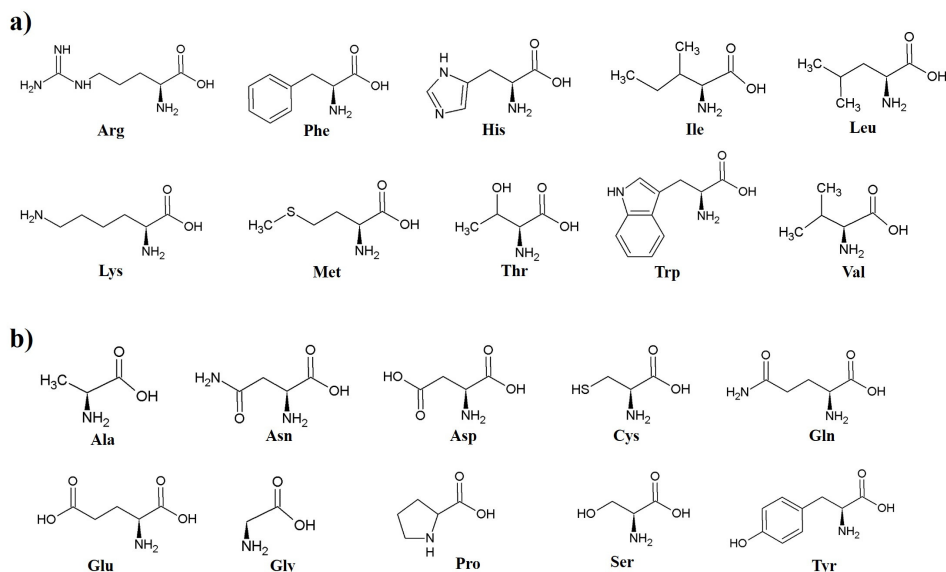


Figura 7.2: Estructura molecular de los AAs a) esenciales y b) no esenciales.

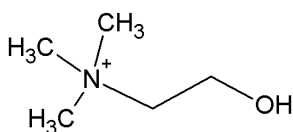


Figura 7.3: Estructura molecular del catión colina.

muestra el mecanismo de formación propuesto por Tao y colaboradores de cuatro ChAA-LIs a partir de cloruro de colina [Tao et al., 2013]. En el primer paso, se obtiene [Ch]OH en solución acuosa a partir de la metátesis de [Ch]Cl con Ag_2O usando agua como disolvente. En el segundo paso, se centrifuga y se filtra. El filtrado que contiene el [Ch]OH se neutraliza con una solución acuosa equimolar de AA y se agita durante 12 horas a temperatura ambiente. Después, el AA en exceso se precipita por adición de etanol, y el agua residual se elimina en el horno de vacío durante 48 horas.

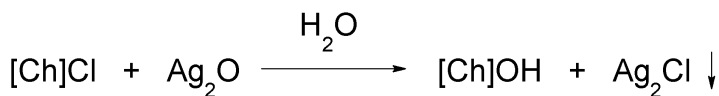


Figura 7.4: Síntesis de los ChAA-LIs donde AA = Ala, Gly, Pro, Ser.

En la figura 7.5 se representan las estructuras moleculares optimizadas de los ChAA-LIs considerados en este trabajo. Se puede observar en todos los casos que el grupo carboxílico del AA se encuentra orientado hacia el grupo hidroxilo del catión.

En la tabla 7.1 se recogen los parámetros geométricos más significativos y la energía de interacción del ChAA-LI, definida como la diferencia de energía electrónica total entre el ChAA y los iones independientes: $\Delta E_{int} = E_{\text{ChAA}} - (E_{\text{Ch}} + E_{\text{AA}})$. Cada par iónico optimizado muestra en su mayoría valores similares a los datos reportados por Benedetto y col. [Benedetto et al., 2014] excepto la energía de interacción que muestra una diferencia entre 10-70 $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$. Los parámetros geométricos obtenidos se comparan con los resultados de Benedetto y col. que lograron con otro método de cálculo, $M06 - 2X - D3/6 - 311 + G(d)$ [Zhao and Truhlar, 2008, Grimme et al., 2010]. Se puede observar una gran similitud en el momento dipolar excepto para cuatro de ellos (ChAsn, ChAsp, ChHis, ChSer) cuya diferencia es mayor de 4 D. En todos los ChAA-LIs se encuentra una diferencia menor de 0.20 Å en las distancias entre iones $-\text{d}(\text{O}_{\text{AA}}\text{H}_{\text{Ch}})$, y una diferencia máxima de 8° en el ángulo formado por el enlace H-O del catión colina y el oxígeno más próximo del AA.

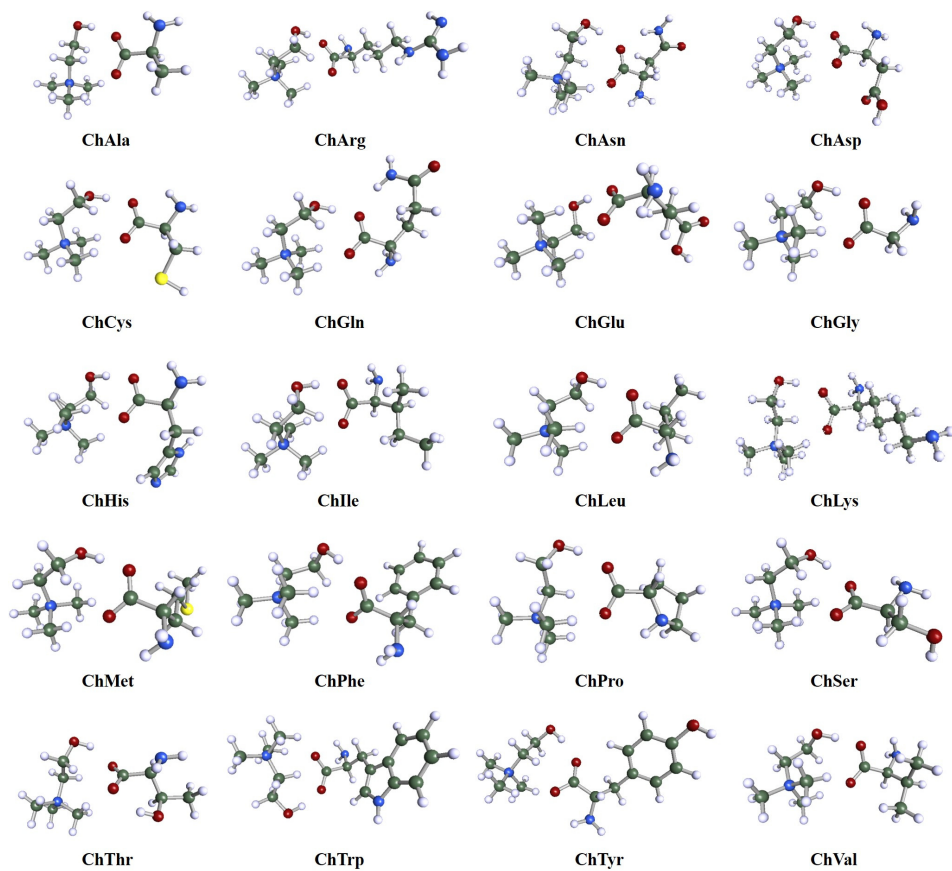


Figura 7.5: Estructura molecular optimizada de los ChAA-LIs.

Tabla 7.1: Energía de interacción [kJ.mol^{-1}], momento dipolar [D] y parámetros geométricos más relevantes: distancias [\AA] y ángulo [$^\circ$] de los ChAA-LIs. En cursiva los datos reportados por Benedetto y col. [Benedetto et al., 2014].

ChAA-LI	ΔE_{int}	μ	$d(\text{O}_{AA}\text{H}_{Ch})$	$d(\text{O}_{AA}\text{O}_{Ch})$	$d(\text{O}_{AA}\text{N}_{Ch})$	$\theta(\text{O}_{AA}\text{HO}_{Ch})$
ChAla	-419.0	12.1	1.77	2.74	4.26	165
	<i>-443.1</i>	<i>11.1</i>	<i>1.59</i>	<i>2.62</i>	<i>3.28</i>	<i>179</i>
ChArg	-408.2	16.0	1.67	2.65	4.08	170
	-	-	-	-	-	-
ChAsn	-378.8	17.4	1.79	2.76	4.38	168
	<i>-446.4</i>	<i>6.9</i>	<i>1.65</i>	<i>2.66</i>	<i>3.34</i>	<i>175</i>
ChAsp	-417.7	11.7	1.67	2.66	4.12	170
	<i>-438.9</i>	<i>4.8</i>	<i>1.71</i>	<i>2.70</i>	<i>3.45</i>	<i>168</i>
ChCys	-425.4	10.9	1.64	2.64	4.66	172
	<i>-443.1</i>	<i>7.6</i>	<i>1.65</i>	<i>2.66</i>	<i>3.44</i>	<i>170</i>
ChGln	-387.2	18.2	1.65	2.64	4.68	172
	-	-	-	-	-	-
ChGlu	-411.3	15.1	1.61	2.61	4.64	172
	-	-	-	-	-	-
ChGly	-433.3	12.9	1.61	2.61	4.61	172
	-	-	-	-	-	-
ChHis	-419.7	8.7	1.64	2.63	4.70	170
	<i>-395.0</i>	<i>15.2</i>	<i>1.63</i>	<i>2.65</i>	<i>3.35</i>	<i>173</i>
ChIle	-423.5	13.3	1.61	2.61	4.62	172
	-	-	-	-	-	-
ChLeu	-423.5	13.2	1.60	2.61	4.60	173
	-	-	-	-	-	-
ChLys	-414.6	13.4	1.75	2.72	4.29	165
	-	-	-	-	-	-
ChMet	-416.8	13.2	1.61	2.61	4.60	173
	-	-	-	-	-	-
ChPhe	-416.8	13.0	1.67	2.66	4.05	169
	<i>-434.7</i>	<i>11.1</i>	<i>1.60</i>	<i>2.62</i>	<i>3.29</i>	<i>177</i>
ChPro	-418.3	12.1	1.77	2.73	4.21	163
	-	-	-	-	-	-
ChSer	-418.4	13.8	1.68	2.66	4.07	169
	<i>-445.2</i>	<i>8.0</i>	<i>1.63</i>	<i>2.65</i>	<i>3.36</i>	<i>173</i>
ChThr	-380.7	13.7	1.82	2.74	4.03	153
	-	-	-	-	-	-
ChTrp	-410.7	12.9	1.75	2.73	4.33	167
	-	-	-	-	-	-
ChTyr	-405.6	12.6	1.77	2.74	4.27	165
	-	-	-	-	-	-
ChVal	-425.1	13.1	1.61	2.61	4.61	172
	<i>-438.1</i>	<i>11.1</i>	<i>1.59</i>	<i>2.62</i>	<i>3.30</i>	<i>179</i>

7.3. Comportamiento químico de ChAA-LIs

En esta sección se intenta interpretar el comportamiento químico de los ChAA-LIs a partir del análisis de la densidad de carga de polarización sobre la cavidad de cada uno de los pares iónicos, los perfiles sigma y los potenciales sigma usando la metodología COSMO.

La mayoría de las proteínas tienen un núcleo hidrófobo que no es accesible al disolvente, y una superficie polar en contacto con el medio. Los AAs hidrofóbicos tienden a acumularse en el núcleo, y los AAs cargados sobre la superficie estando así en contacto con el disolvente. Aún así, en la literatura se pueden encontrar diferentes clasificaciones de los AAs dependiendo del autor [Betts and Russell, 2003, Bischoff and Schlüter, 2012]. Por ejemplo, Betts y Russell [Betts and Russell, 2003] clasifican los AAs únicamente en función de su carácter hidrofóbico en diferentes niveles como AAs muy hidrofóbicos, AAs menos hidrofóbicos, y AAs que contienen una parte hidrofóbica.

La miscibilidad de los LIs en agua a menudo depende más de la solubilidad del anión que forma el LI que de la del catión [Freire et al., 2007a]. Por este motivo, para este estudio los ChAA-LIs se han clasificado en función de la hidrofobicidad del AA.

7.3.1. Densidad de carga de polarización

La solubilidad de los AAs depende fundamentalmente de la naturaleza de su cadena lateral, de manera que, si ésta es ionizable, el AA será más soluble que si no lo es. Los AAs que tienen cadenas no polares son: Ala,

Ile, Leu, Met, Phe, Trp, Val. Las cadenas laterales de Ala, Ile, Leu, Val son alifáticas; y Met, Phe, Trp son AAs aromáticos. Los AAs con cadenas polares son: Arg, Asn, Asp, Gln, Glu, Lys, Ser, Thr. Arg, Asp, Glu, Lys son AAs cargados; Asn, Gln tienen cadenas laterales amídicas lo que les hace ser muy polares; Ser, Thr son hidroxiaminoácidos porque tienen un grupo hidroxilo confiriéndoles la capacidad para formar enlaces de hidrógeno. Cys, His y Tyr son AAs con una polaridad ambigua. Cys y His tienen un pK_a próximo a pH neutro pudiendo estar cargado (His) o no (Cys) en función del pH del medio en el que se encuentre. La Tyr se puede considerar muy poco polar a pesar del grupo hidroxilo debido a la resonancia electrónica del anillo aromático que reduce su momento dipolar. Gly y Pro se consideran AAs especiales ya que Gly no posee cadena lateral, y Pro es un iminoácido que forma un anillo pirrolidínico con su propia cadena lateral.

En este trabajo se han clasificado los ChAA-LIs en dos grupos. Un grupo compuesto por aquellos AAs con carácter no polar que se llamarán hidrofóbicos –ver figura 7.6, y otro con los AAs polares, tanto cargados como sin carga, que se denominarán hidrofílicos -ver figura 7.7. En las figuras se aprecia la distribución de carga polarización sobre la superficie de la cavidad y su diferencia en función de la polaridad de la cadena lateral del AA. Los ChAA-LIs compuestos por AAs hidrofóbicos son : ChAla, ChGly, ChIle, ChLeu, ChMet, ChPhe, ChPro, ChTrp, ChTyr y ChVal. Y los ChAA-LIs compuestos por AAs hidrofílicos son: ChArg, ChAsn, ChAsp, ChCys, ChGln, ChGlu, ChHis, ChLys, ChSer y ChThr. En la figura 7.8 se muestran las densidades de carga de polarización de los ChAA-LIs compuestos por los AAs hidrofóbicos, y en la figura 7.9 las correspondientes a los formados por los AAs hidrofílicos. De nuevo, recordar que las superficies de densidad de carga positiva, representadas en rojo, son producidas por la presencia de

átomos electronegativos, es decir, susceptibles de ataques electrófilos. Por contra, las densidades de carga de polarización negativas representadas en azul son susceptibles de ataques nucleófilos.

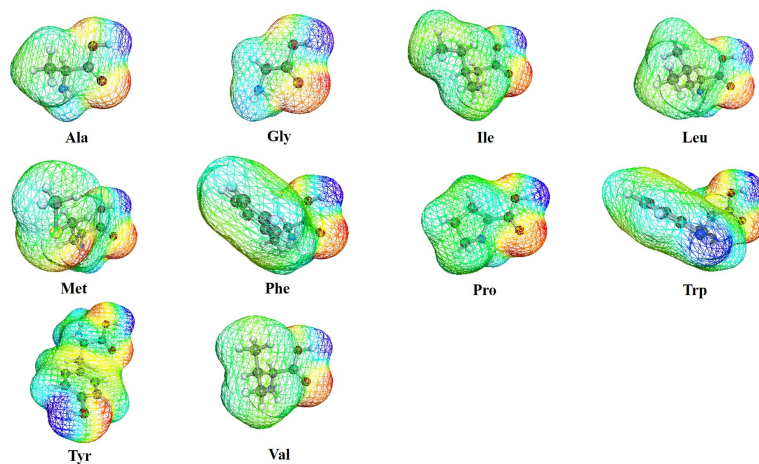


Figura 7.6: Densidad de carga de polarización de los AAs hidrofóbicos.

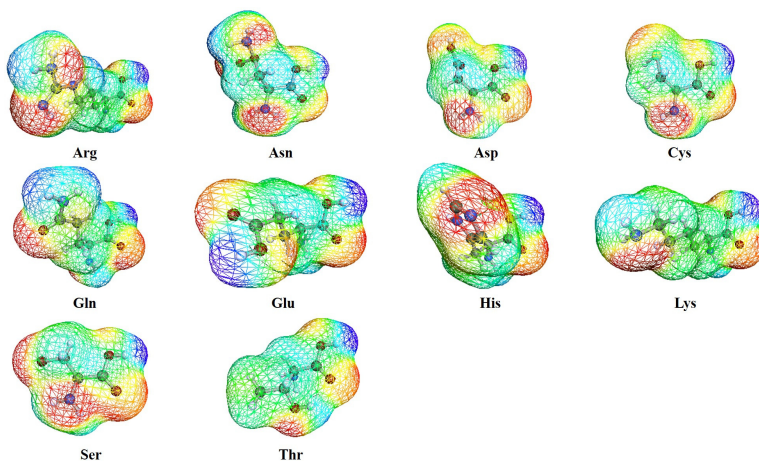


Figura 7.7: Densidad de carga de polarización de los AAs hidrofílicos.

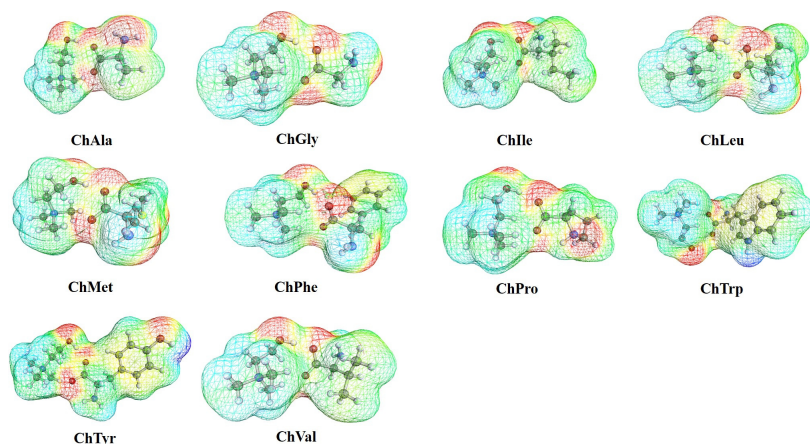


Figura 7.8: Densidad de carga de polarización de los ChAA-LIs formados por el catión colina y los AAs hidrofóbicos.

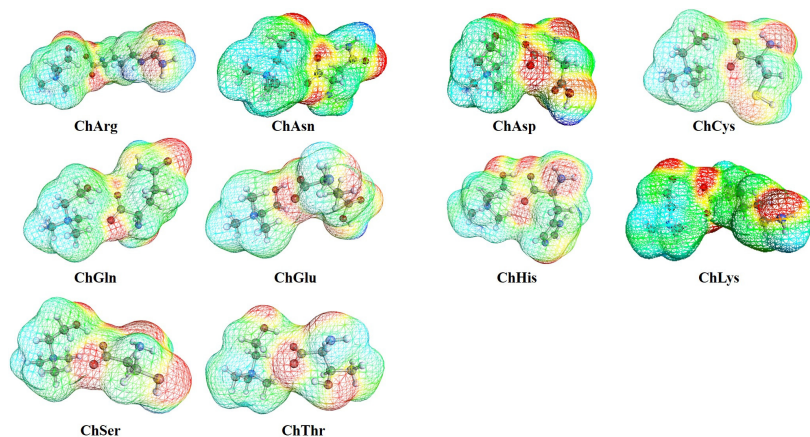


Figura 7.9: Densidad de carga de polarización de los ChAA-LIs formados por el catión colina y los AAs hidrofílicos.

7.3.2. Perfil sigma y potencial sigma

Para analizar el comportamiento de los diferentes ChAA-LIs se examinan sus perfiles sigma teniendo en cuenta la naturaleza de la cadena lateral de cada uno de ellos. La figura 7.10 a) muestra el perfil sigma de los pares

iónicos formado por el catión colina y los AAs que se han denominado hidrofílicos, y la figura 7.10 b) de los ChAA-LIs basados en AAs hidrofóbicos. En este último se puede observar un incremento en la región central del histograma característica de superficies no polares. La existencia de anillos aromáticos en la estructura se traduce en mayores intensidades en esta región del histograma [Khan et al., 2014], lo que se interpreta como que se trata de compuestos más hidrófobos. En la la figura 7.10 b) se pueden observar estos picos más intensos en 0.006-0.012 e/Å².

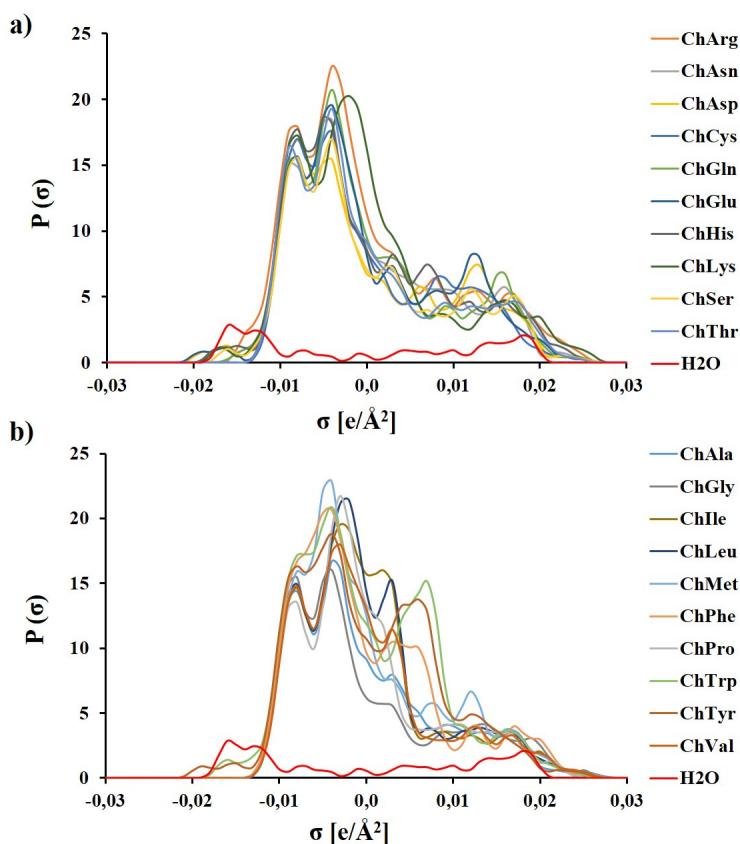


Figura 7.10: Perfiles sigma del agua y los ChAA-LIs formados por a) AAs hidrofílicos, y b) AAs hidrofóbicos.

Todos los potenciales sigma de los ChAA-LIs muestran un comportamiento atractivo con superficies de densidad de carga negativas o donadores de enlace de hidrógeno. En cambio, no todos ellos muestran un comportamiento repulsivo con superficies de densidad de carga positivas (nucleófilos). El hecho de que *los potenciales sigma muestren el mismo comportamiento respecto a los donadores de enlace de hidrógeno en todos los casos* implica una reducción de la hidrofobicidad respecto a la del AA sin combinar, lo que se traduce en un aumento de la solubilidad en estos casos.

La figura 7.11 representa el potencial sigma de los ChAA-LIs de AAs con cadenas laterales no polares que se han denominado como AAs hidrofóbicos. Se puede observar un único cruce con el potencial del agua. La figura 7.12 muestra una ampliación de la región de densidad de carga negativa para una mejor visualización de los potenciales. Todos muestran un comportamiento similar entre ellos a excepción del ChTyr. Es conveniente recordar que el AA Tyr tiene una polaridad ambigua que se ve afectada por la resonancia electrónica del anillo aromático y hace que se comporte como poco polar a pesar de tener un grupo hidroxilo. Los ChAA-LIs de AAs que en su cadena lateral poseen un anillo aromático muestran potenciales menos negativos que los AAs con cadena lateral alifática. Este hecho hace que los aromáticos posean mayor carácter hidrófobo que los AAs con cadenas laterales alifáticas. También da cuenta de la menor capacidad de los aromáticos como aceptores de enlace de hidrógeno, es decir menor interacción con donadores de enlace de hidrógeno.

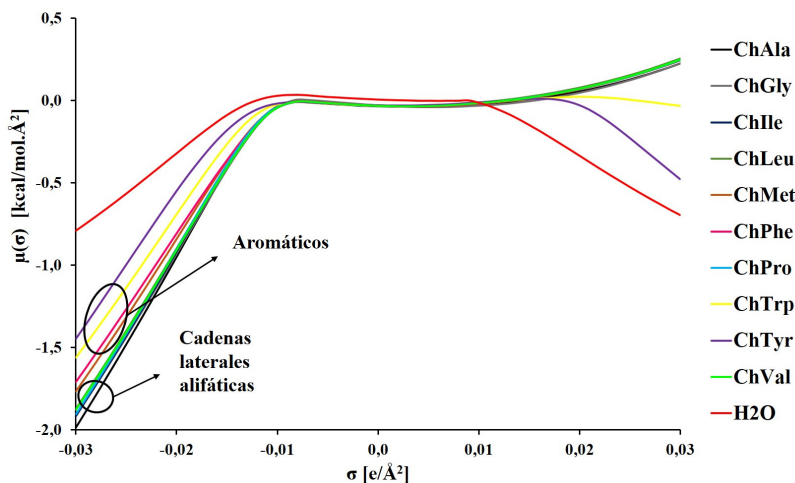


Figura 7.11: Potenciales sigma del agua y los ChAA-LIs formados por AAs con cadenas laterales no polares.

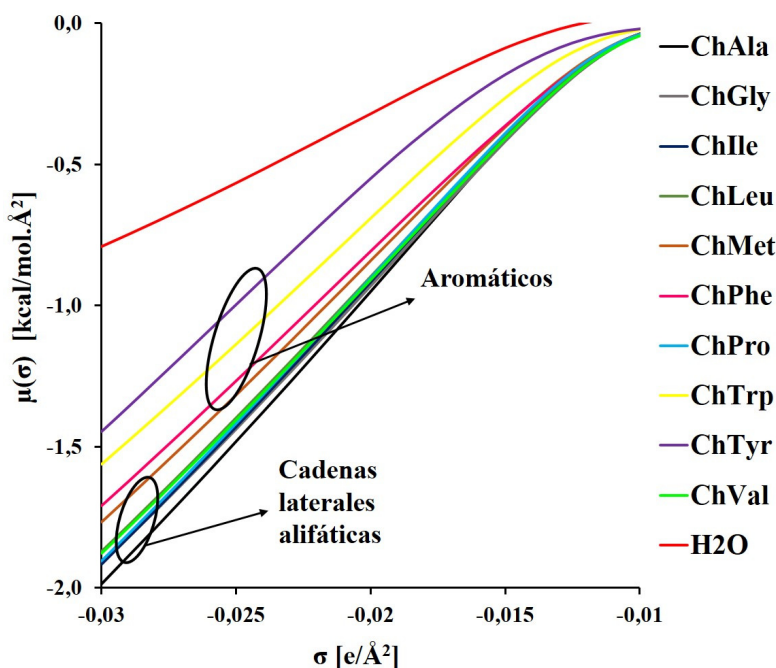


Figura 7.12: Ampliación de la región de la densidad de carga negativa de los potenciales sigma del agua y los ChAA-LIs formados por AAs con cadenas laterales no polares.

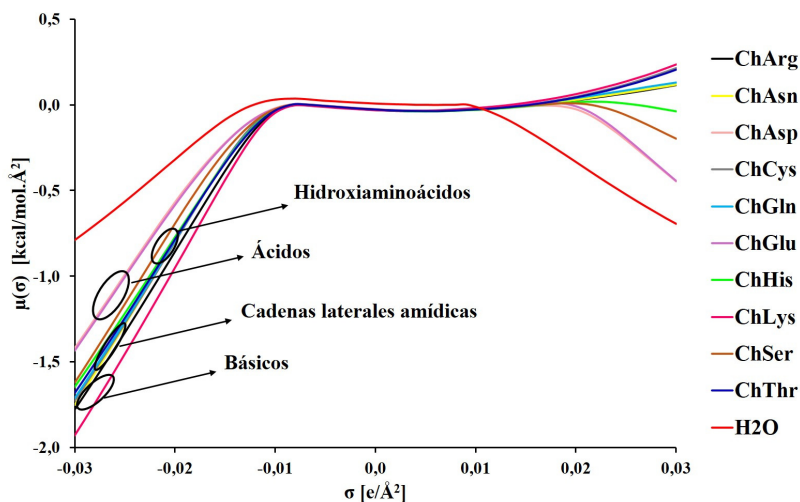


Figura 7.13: Potenciales sigma del agua y los ChAA-LIs formados por AAs con cadenas laterales polares.

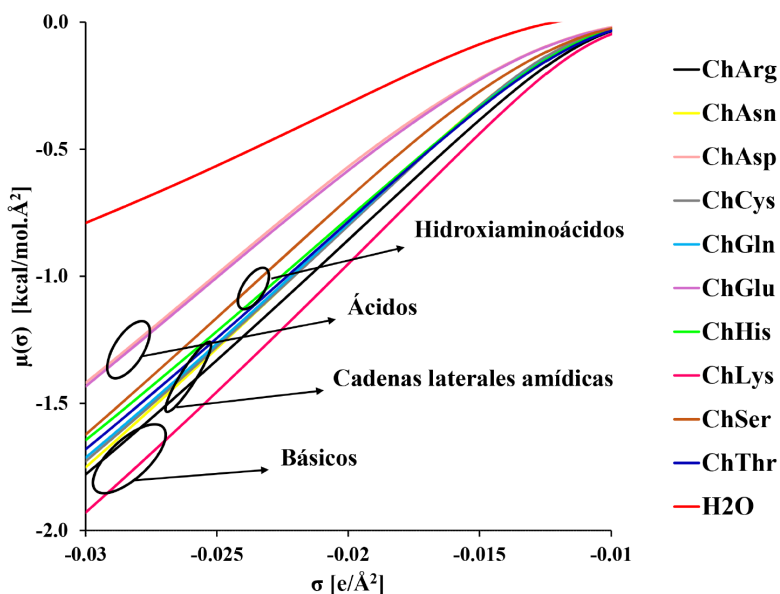


Figura 7.14: Ampliación de la región de la densidad de carga negativa de los potenciales sigma del agua y los ChAA-LIs formados por AAs con cadenas laterales polares.

El potencial sigma de los ChAA-LIs de AAs con cadenas laterales polares se muestra en la figura 7.13 en el que de nuevo se observa un único cruce con el potencial del agua. En la figura 7.14 se puede observar con más claridad las diferentes tendencias del potencial de cada tipo de ChAA-LIs con cadenas laterales polares. Los ChAA-LIs constituidos por AAs ácidos (cargados negativamente) son los que presentan potenciales menos negativos a diferencia de los ChAA-LIs formados por AAs básicos (cargados positivamente) que presentan potenciales más negativos. Por tanto, ChAsp y ChGlu son los AA-LIs con menor capacidad para interaccionar con donadores de hidrógeno convirtiéndolos más hidrófobos que los básicos. Los potenciales correspondientes a los ChAA-LIs de AAs con cadenas laterales polares no cargados se localizan entre los cargados.

7.4. Estimación de propiedades con COSMO-RS

7.4.1. Densidad y viscosidad

Para la estimación de las propiedades fisicoquímicas con COSMO-RS se han clasificado los ChAA-LIs teniendo en cuenta la naturaleza de la cadena lateral del AA: alifáticos, cíclico (iminoácido), que contenga al menos un grupo carboxilo o azufre, ácidos y otras amidas, aromáticos, y básicos. Las estimaciones de la densidad y la viscosidad se comparan con datos experimentales encontrados en la literatura [Liu et al., 2012, Tao et al., 2013, De Santis et al., 2015] con el fin de poder evaluar las capacidades predictivas de esta metodología en este tipo de sistemas.

Tabla 7.2: Densidad [g.mL^{-1}] y viscosidad [cP] experimentales y estimadas con COSMO-RS de los ChAA-LIs clasificados por categoría.

Categoría	ChAA-LI	ρ	ρ_{exp}	η	η_{exp}		
Alifáticos	ChAla	1.074	1.113 ^b	1.130 ^c	58.3	163 ^a	720 ^c
	ChGly	1.098	1.145 ^b	1.156 ^c	59.9	121 ^a	1230 ^c
	ChIle	1.019		1.068 ^c	108.9	480 ^a	11200 ^c
	ChLeu	1.018		1.052 ^c	121.8	476 ^a	7980 ^c
	ChVal	1.046			77.2	372 ^a	
Cíclico	ChPro	1.115	1.121 ^b	1.138 ^c	116.1	500 ^a	9810 ^c
Contiene un grupo hidroxilo o azufre	ChCys	1.150		1.180 ^c	137.4		31200 ^c
	ChMet	1.109		1.145 ^c	249.7	330 ^a	4300 ^c
	ChSer	1.142	1.192 ^b	1.201 ^c	1377.4	402 ^a	11543.7 ^b
	ChThr	1.105			224.7	454 ^a	12500 ^c
Ácidos y otras amidas	ChAsn	1.147			511.9	1903 ^a	
	ChAsp	1.199			8788.8	2060 ^a	
	ChGln	1.140			588.6	2589 ^a	
	ChGlu	1.162			14207.8	2308 ^a	
Aromáticos	ChPhe	1.116		1.143 ^c	542.5	520 ^a	55300 ^c
	ChTrp	1.161			8345.6	5640 ^a	
	ChTyr	1.173			47758.2		
Básicos	ChArg	1.082			9681.0	1002 ^a	
	ChHis	1.158		1.204 ^c	6789.5	980 ^a	7063000 ^c
	ChLys	1.040		1.152 ^c	598.3	460 ^a	187000 ^c

^a [Liu et al., 2012]^b [Tao et al., 2013]^c [De Santis et al., 2015]

En la tabla 7.2 se recogen las predicciones realizadas con COSMO-RS de ambas propiedades y los datos experimentales de diferentes autores.

Las densidades estimadas por COSMO-RS se encuentran en un intervalo de $1.05\text{-}1.20 \text{ g.mL}^{-1}$, el mismo intervalo que recoge De Santis y col. [De Santis et al., 2015]. La interacción de enlace de hidrógeno puede ser una razón de valores elevados de densidad, como reportaron Tao y col. [Tao et al., 2013] con el resultado obtenido para ChGly. Los valores más bajos estimados con COSMO-RS son los ChAA-LIs alifáticos, y los básicos a excepción de ChHis que tiene polaridad ambigua.

En el caso de la viscosidad, como tendencia general se puede observar que ésta crece al aumentar el tamaño de anión lo que se puede interpretar en

términos de las fuerzas de dispersión que son altamente dependientes del tamaño del sistema. Por otra parte, como se puede apreciar en la tabla, en algunos casos los resultados experimentales de la viscosidad para un mismo compuesto arrojan valores muy diferentes, lo que de nuevo da una medida de la dificultad de medir esta propiedad. Liu y col. [Liu et al., 2012] registran un intervalo de viscosidades a temperatura ambiente de 121-5640 cP, mientras que para Tao y col. [Tao et al., 2013] el intervalo es de 182-11544 cP y, para De Santis y col. [De Santis et al., 2015], de 720-7063000 cP. Los ChAA-LIs con los aniones estructuralmente más sencillos son el ChAla y el ChGly, y son los que muestran las viscosidades experimentales más bajas, con valores de 163 cP y 121 cP, respectivamente [Liu et al., 2012]. Las viscosidades estimadas con COSMO-RS de estos dos son 58.3 cP (ChAla) y 59.9 cP (ChGly), siendo también los valores más bajos de viscosidad registrados con una diferencia de más de 60 cP con las densidades experimentales. La adición de un grupo hidroxilo en el anión (ChSer) conlleva interacciones más fuertes de enlace de hidrógeno produciendo así viscosidades mayores. La viscosidad más elevada registrada por Liu y col. es el ChTrp (5640 cP) y no se corresponde con la mayor viscosidad estimada con COSMO-RS (ChTyr) aunque ambos ChAA-LIs pertenecen a la categoría de aromáticos. Por su parte, la viscosidad experimental más elevada registrada por Tao y col. es el ChSer (11544 cP) y por De Santis y col. es el ChHis (7063000 cP).

Conclusiones

A partir de los resultados obtenidos en la investigación realizada se pueden extraer las siguientes conclusiones:

PRIMERA El número de confórmeros del $C_4\text{mimCl}$ aumenta con el tamaño del catión y las mayores variaciones estructurales son debidas más a las diferentes posiciones del anión sobre el catión que a las diferentes conformaciones del catión.

SEGUNDA Los confórmeros más estables y más polares de cada LI de la serie del $C_{1-4}\text{mimCl}$ muestran interacciones atractivas con densidades de carga de polarización negativas, a diferencia del confórmero menos polar. Todos los confórmeros muestran interacciones repulsivas con los reactivos nucleófilos.

TERCERA La temperatura de ebullición del $C_4\text{mimCl}$ estimada por extrapolación de presiones de vapor en otros LIs sugiere que la estimación con el método COSMO-RS es mejor que la realizada con el método de contribución de grupos.

CUARTA La densidad de la serie $C_{1-4}\text{mimCl}$ disminuye con la longitud de la

cadena alquílica del catión, y su estimación con el método COSMO-RS resulta muy similar al valor experimental.

QUINTA La viscosidad de la serie $C_{1-4}\text{mimCl}$ aumenta con la longitud de la cadena alquílica del catión. Las estimaciones de la viscosidad usando el método COSMO-RS no son suficientemente precisas, aunque el tratamiento de confórmeros las mejora.

SEXTA Los métodos AIM, LOL y DAM confirman el carácter más iónico para las conformaciones lineales y el menos polar para las conformaciones no lineales del $C_4\text{mimCl}$. Las interacciones $\text{H}\cdots\text{Cl}$ en el $C_4\text{mimCl}$ son electrostáticas donde los electrones no se concentran en la trayectoria de enlace y predomina la energía cinética. El análisis NBO justifica la estabilización de las conformaciones debida a la transferencia de carga desde el par solitario del anión al enlace antiperiplanar $\pi * C1 - N5$ del catión.

SÉPTIMA Al aumentar el valor de la constante dieléctrica en el cálculo de la estructura electrónica disminuye la energía de interacción, y aumenta la distancia entre los iones en el modelo CA.

OCTAVA Al aumentar la longitud de la cadena alquílica del catión de la serie $C_{1-12}\text{mimNTf}_2$ disminuye la presión de vapor y la densidad, y aumenta la entalpía de vaporización y la viscosidad.

NOVENA El modelo CA es más adecuado para estimar propiedades termodinámicas como la presión de vapor y la entalpía de vaporización, mientras que el modelo C+A conduce a mejores predicciones de propiedades fisicoquímicas como la densidad y la viscosidad para cadenas alquílicas largas.

DÉCIMA Los perfiles sigma de los ChAA-LIs muestran diferencias notables en función de su hidrofobicidad con un aumento en la región central en los perfiles sigma de los ChAA-LIs compuestos por AAs hidrofóbicos.

UNDÉCIMA Los potenciales sigma de los ChAA-LIs muestran el mismo comportamiento químico en todos los casos, con independencia de la hidrofocidad del anión, manteniendo el tipo de interacción según la naturaleza de la cadena lateral del AA.

DUODÉCIMA El método COSMO-RS es adecuado para estimar la densidad de los ChAA-LIs pero conviene ser muy cauteloso cuando se trate de hacer predicciones sobre el valor de la viscosidad.

Conclusions

From the results obtained in this investigation the following conclusions have been extracted:

- FIRST The number of conformers of $C_4\text{mimCl}$ increases with the size of the cation, and great structural changes are due more to different positions of the anion over the cation than to the different conformations of the cation.
- SECOND The most stable and most polar conformers of each IL of $C_{1-4}\text{mimCl}$ series show attractive interactions with negative polarization charge density, unlike the least polar conformer. All conformers show repulsive interactions with nucleophilic agents.
- THIRD The boiling point of $C_4\text{mimCl}$ estimated by extrapolation of vapor pressures in other ILs suggests that COSMO-RS method yields better predictions than group contribution method.
- FOURTH Density of $C_{1-4}\text{mimCl}$ series decreases with the alkyl chain length of the cation, and estimations using COSMO-RS method are comparable to the experimental data.

- FIFTH** Viscosity of C_{1–4}mimCl series increases with the alkyl chain length of the cation. Estimations of viscosity using COSMO-RS method are not sufficiently accurate, although conformer treatment improves them.
- SIXTH** The AIM, LOL and DAM methods confirm the most ionic character for linear conformations and the least polar for nonlinear conformations of C₄mimCl. Interactions between hydrogen and chloride are of electrostatic-type where electrons are not concentrated in the bond path and the kinetic energy is dominant. The NBO analysis confirms the stabilization of the conformations due to charge transfer from the lone pair of the anion to antiperiplanar bond $\pi^*C1 - N5$ of the cation.
- SEVENTH** Interaction energy decreases as the value of the dielectric constant used in the calculation of electron density grows. An increase in the distance between the ions for the model CA is also observed.
- EIGHTH** Vapor pressure and density decrease, and vaporization enthalpy and viscosity increase as the alkyl chain length of the cation grows for C_{1–12}mimNTf₂ series.
- NINTH** Ion pair model is more suitable for estimating thermodynamic properties like vapor pressure and enthalpy of vaporization, while separated ions model yields better estimations for physicochemical properties such as density and viscosity for large alkyl chains.
- TENTH** Sigma-profiles of ChAA-ILs show significant differences depending on their hydrophobicity with an increase of intensity in the central region of sigma-profiles in case of ChAA-ILs based on hydrophobic AAs.

ELEVENTH Sigma-potentials of ChAA-ILs show the same chemical behavior for all them, independently of anion hydrophobicity, the interaction type depending on the nature of lateral alkyl chain of AA.

TWELFTH The COSMO-RS method is suitable for estimating the density of ChAA-ILs but special care should be taken when estimating the value of viscosity.

Bibliografía

- [Abbott et al., 2004] Abbott, A. P., Boothby, D., Capper, G., Davies, D. L., and Rasheed, R. K. (2004). Deep eutectic solvents formed between choline chloride and carboxylic acids: versatile alternatives to ionic liquids. *Journal of the American Chemical Society*, 126:9142–9147.
- [Alvarez-Idaboy and Galano, 2010] Alvarez-Idaboy, J. R. and Galano, A. (2010). Counterpoise corrected interaction energies are not systematically better than uncorrected ones: comparison with CCSD(T) CBS extrapolated values. *Theoretical Chemistry Accounts*, 126:75–85.
- [Aparicio and Atilhan, 2012] Aparicio, S. and Atilhan, M. (2012). Choline-based ionic liquids on graphite surfaces and carbon nanotubes solvation: A molecular dynamics study. *Journal of Physical Chemistry C*, 116:12055–12065.
- [Armand et al., 2009] Armand, M., Endres, F., MacFarlane, D. R., Ohno, H., and Scrosati, B. (2009). Ionic-liquid materials for the electrochemical challenges of the future. *Nature Materials*, 8:621–629.

- [Aspen Technology, 2013] Aspen Technology (2013). Inc. Aspen ONE v8.2. Burlington.
- [Bader, 1990] Bader, R. F. W. (1990). *Atoms in Molecules - A Quantum Theory*. Clarendon Press, Oxford.
- [Batista et al., 2014] Batista, M. L. S., Coutinho, J. A., and Gomes, J. R. B. (2014). Prediction of ionic liquids properties through molecular dynamics simulations. *Current Physical Chemistry*, 4:151–172.
- [Becke, 1988] Becke, A. D. (1988). Density-functional exchange-energy approximation with correct asymptotic-behavior. *Physical Review A*, 38:3098–3100.
- [Benedetto et al., 2014] Benedetto, A., Bodo, E., Gontrani, L., Ballone, P., and Caminiti, R. (2014). Amino acid anions in organic ionic compounds. An ab initio study of selected ion pairs. *Journal of Physical Chemistry B*, 118:2471–2486.
- [Betts and Russell, 2003] Betts, M. J. and Russell, R. B. (2003). *Amino acid properties and consequences of substitutions*, chapter 14, pages 289–316. Wiley-VCH, Weinheim.
- [Bica et al., 2012] Bica, K., Rodríguez, H., Gurau, G., Andreea Cojocaru, O., Riisager, A., Fehrmann, R., and Rogers, R. D. (2012). Pharmaceutically active ionic liquids with solids handling, enhanced thermal stability, and fast release. *Chemical Communications*, 48:5422–5424.
- [Bischoff and Schlüter, 2012] Bischoff, R. and Schlüter, H. (2012). Amino acids: Chemistry, functionality and selected non-enzymatic post-translational modifications. *Journal of Proteomics*, 75:2275–2296.

- [Bondi, 1964] Bondi, A. (1964). Van der Waals volumes and radii. *Journal of Physical Chemistry*, 68:441–451.
- [Bonhôte et al., 1996] Bonhôte, P., Dias, A.-P., Papageorgiou, N., Kalyanasundaram, K., and Grätzel, M. (1996). Hydrophobic, highly conductive ambient-temperature molten salts. *Inorganic Chemistry*, 35:1168–1178.
- [Boys, 1950] Boys, S. F. (1950). Electronic wave functions. I. A general method of calculation for the stationary states of any molecular system. *Proceedings of the Royal Society of London A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, 200:542–554.
- [Boys and Bernardi, 1970] Boys, S. F. and Bernardi, F. (1970). The calculation of small molecular interactions by the differences of separate total energies. Some procedures with reduced errors. *Molecular Physics*, 19:553–566.
- [Brennecke and Maginn, 2001] Brennecke, J. F. and Maginn, E. J. (2001). Ionic liquids: innovative fluids for chemical processing. *AIChE Journal*, 47:2384–2389.
- [Burke et al., 1998] Burke, K., Perdew, J. P., and Wang, Y. (1998). *Electronic Density Functional Theory: Recent Progress and New Directions*. Springer-EE.UU., Plenum, New York.
- [Butler and Müller-Plathe, 2012] Butler, S. N. and Müller-Plathe, F. (2012). A molecular dynamics study of viscosity in ionic liquids directed by quantitative structure-property relationships. *ChemPhysChem*, 13:1791–1801.

- [Campetella et al., 2013] Campetella, M., Gontrani, L., Bodo, E., Ceccacci, F., Maricola, F. C., and Caminiti, R. (2013). Conformational isomerisms and nano-aggregation in substituted alkylammonium nitrates ionic liquids: an X-ray and computational study of 2-methoxyethylammonium nitrate. *Journal of Chemical Physics*, 138:18456.
- [Canongia Lopes and Pádua, 2006] Canongia Lopes, J. N. A. and Pádua, A. A. H. (2006). Nanostructural organization in ionic liquids. *Journal of Physical Chemistry B*, 110:3330–3335.
- [Carmichael and Seddon, 2000] Carmichael, A. J. and Seddon, K. R. (2000). Polarity study of some 1-alkyl-3-methylimidazolium ambient-temperature ionic liquids with the solvatochromic dye, Nile red. *Journal of Physical Organic Chemistry*, 13:591–595.
- [Chen et al., 2014] Chen, M., Pendrill, R., Widmalm, G., Brady, J. W., and Wohlert, J. (2014). Molecular dynamics simulations of the ionic liquid 1-n-butyl-3-methylimidazolium chloride and its binary mixtures with ethanol. *Journal of Chemical Theory and Computation*, 10:4465–4479.
- [Clark, 1985] Clark, T. (1985). *A Handbook of Computational Chemistry*. Wiley-Interscience, New York.
- [Clark et al., 1983] Clark, T., Chandrasekhar, J., Spitznagel, G. W., and Schleyer, P. V. R. (1983). Efficient diffuse function-augmented basis-sets for anion calculations. III. The 3-21+G basis set for 1st-row elements, Li-F. *Journal of Computational Chemistry*, 4:294–301.
- [Constantin et al., 2015] Constantin, V., Adya, A. K., and Popescu, A.-M. (2015). Density, transport properties and electrochemical potential win-

- dows for the 2-hydroxy-n,n,n-trimethylethanaminium chlorides based ionic liquids at several temperatures. *Fluid Phase Equilibria*, 395:58–66.
- [Cramer, 2004] Cramer, C. J. (2004). *Essentials of Computational Chemistry*. Wiley, Chichester, United Kingdom.
- [Davis, 2004] Davis, J. H. (2004). Task-specific ionic liquids. *Chemistry letters*, 33:1072–1077.
- [de Riva et al., 2014] de Riva, J., Ferro, V. R., del Olmo, L., Ruiz, E., Lopez, R., and Palomar, J. (2014). Statistical refinement and fitting of experimental viscosity-to-temperature data in ionic liquids. *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 53:10475–10484.
- [De Santis et al., 2015] De Santis, S., Masci, G., Casciotta, F., Caminiti, R., Scarpellini, E., Campetella, M., and Gontrani, L. (2015). Cholinium-amino acid based ionic liquids: a new method synthesis and physico-chemical characterization. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 17:20687–20698.
- [Deive et al., 2015] Deive, F. J., Ruivo, D., Rodrigues, J. V., Gomes, C. M., Sanroman, M. A., Rebelo, L. P. N., Esperanca, J. M. S. S., and Rodriguez, A. (2015). On the hunt for truly biocompatible ionic liquids for lipase-catalyzed reactions. *RSC Advances*, 5:3386–3389.
- [Dennington et al., 2009] Dennington, R., Keith, T., and Millam, J. (2009). Gaussview Version 5.0. Semichem Inc. Shawnee Mission KS.
- [Diedenhofen et al., 2012] Diedenhofen, M., Eckert, F., Hellweg, A., Huniar, U., Klamt, A., J., R., Schroer, A., Steffen, C., Thomas, K., Wich-

- mann, K., and Ikeda, H. (2012). COSMOthermX Version C30_1201. COSMOlogic GmbH & Co. KG, Leverkusen, Germany.
- [Dirac, 1930] Dirac, P. A. M. (1930). Note on exchange phenomena in the Thomas atom. *Mathematical Proceedings of the Cambridge Philosophical Society*, 26:376–385.
- [Docherty et al., 2007] Docherty, K. M., Dixon, J. K., and Kulpa Jr, C. F. (2007). Biodegradability of imidazolium and pyridinium ionic liquids by an activated sludge microbial community. *Biodegradation*, 18:481–493.
- [Docherty and Kulpa Jr, 2005] Docherty, K. M. and Kulpa Jr, C. F. (2005). Toxicity and antimicrobial activity of imidazolium and pyridinium ionic liquids. *Green Chemistry*, 7:185–189.
- [Domańska and Bogel-Łukasik, 2004] Domańska, U. and Bogel-Łukasik, E. (2004). Solid–liquid equilibria for systems containing 1-butyl-3-methylimidazolium chloride. *Fluid Phase Equilibria*, 218:123–129.
- [Dong et al., 2006] Dong, Q., Muzny, C. D., Kazakov, A., Diky, V., Magee, J. W., Widegren, J. A., Chirico, R. D., Marsh, K. N., and Frenkel, M. (2006). ILThermo: a free-access web database for thermodynamic properties of ionic liquids. *Journal of Chemical & Engineering Data*, 51:2009–2015.
- [Earle et al., 2006] Earle, M. J., Esperanca, J. M. S. S., Gilea, M. A., Cannonia Lopes, J. N., Rebelo, L. P., Magee, J. W., Seddon, K. R., and Widegren, J. A. (2006). The distillation and volatility of ionic liquids. *Nature*, 439:831–834.

- [Earle et al., 1999] Earle, M. J., McCormac, P. B., and Seddon, K. R. (1999). Diels-alder reactions in ionic liquids . a safe recyclable alternative to lithium perchlorate-diethyl ether mixtures. *Green Chemistry*, 1:23–25.
- [Earle and Seddon, 2000] Earle, M. J. and Seddon, K. R. (2000). Ionic liquids. Green solvents for the future. *Pure and Applied Chemistry*, 72:1391–1398.
- [Eckert and Klamt, 2013] Eckert, F. and Klamt, A. (2013). COSMOthermX Version C30_1301. COSMOlogic GmbH & Co. KG, Leverkusen, Germany.
- [Erbeldinger et al., 2000] Erbeldinger, M., Mesiano, A. J., and Russell, A. J. (2000). Enzymatic catalysis of formation of z-aspartame in ionic liquid - an alternative to enzymatic catalysis in organic solvents. *Biotechnology Progress*, 16:1129–1131.
- [Esperança et al., 2009] Esperança, J. M. S. S., Visak, Z. P., Plechkova, N. V., Seddon, K. R., Guedes, H. J. R., and Rebelo, L. P. N. (2009). Density, speed of sound, and derived thermodynamic properties of ionic liquids over an extended pressure range. 4. [C₃mim][NTf₂] and [C₅mim][NTf₂]. *Journal of Chemical & Engineering Data*, 41:790–798.
- [Fannin et al., 1984] Fannin, A. A., Floreani, D. A., King, L. A., Landers, J. S., Piersma, B. J., Stech, D. J., Vaughn, R. L., Wilkes, J. S., and L., W. J. (1984). Properties of 1,3-dialkylimidazolium chloride-aluminum chloride ionic liquids. 2. Phase transitions, densities, electrical conductivities, and viscosities. *Journal of Physical Chemistry*, 88:2614–2621.
- [Fendt et al., 2011] Fendt, S., Padmanabhan, S., Blanch, H. W., and Prausnitz, J. M. (2011). Viscosities of acetate or chloride-based ionic liquids

and some of their mixtures with water or other common solvents. *Journal of Chemical & Engineering Data*, 56:31–34.

[Fermi, 1928] Fermi, E. (1928). Eine statistische methode zur bestimmung einiger eigenschaften des atoms und ihre anwendung auf die theorie des periodischen systems der elemente. *Zeitschrift für Physik*, 48:73–79.

[Fernández Rico et al., 2002] Fernández Rico, J., López, R., Ema, I., and Ramírez, G. (2002). Analysis of the molecular density: STO densities. *Journal of Chemical Physics*, 117:533–540.

[Fernández Rico et al., 2005] Fernández Rico, J., López, R., Ema, I., and Ramírez, G. (2005). Chemical notions from the electron density. *Journal of Chemical Theory and Computation*, 1:1083–1095.

[Fernández Rico et al., 2004] Fernández Rico, J., López, R., Ema, I., Ramírez, G., and Ludeña, E. (2004). Analytical method for the representation of atoms-in-molecules densities. *Journal of Computational Chemistry*, 25:1355–1363.

[Fernández Rico et al., 1999] Fernández Rico, J., López, R., and Ramírez, G. (1999). Analysis of the molecular density. *Journal of Chemical Physics*, 110:4213–4220.

[Fernández Rico et al., 1988] Fernández Rico, J., López, R., Ramírez, G., and Fernández-Alonso, J. I. (1988). Accurate Gaussian expansion of STO's. Test on many center Slater integrals. *Collection of Czechoslovak Chemical Communications*, 53:2250–2265.

[Fock, 1930] Fock, V. (1930). Näherungsmethode zur lösung des quantenmechanischen mehrkörperproblems. *Zeitschrift für Physik*, 61:126–148.

- [Foster and Weinhold, 1980] Foster, J. P. and Weinhold, F. (1980). Natural hybrid orbitals. *Journal of the American Chemical Society*, 102:7211–7218.
- [Fox et al., 2003] Fox, D. M., Awad, W. H., Gilman, J. W., Maupin, P. H., De Long, H. C., and Trulove, P. C. (2003). Flammability, thermal stability, and phase change characteristics of several trialkylimidazolium salts. *Green Chemistry*, 5:724–727.
- [Fredenslund et al., 1977] Fredenslund, A., Gmehling, J., and Rasmussen, P. (1977). *Vapor-liquid equilibria using UNIFAC*. Elsevier, Amsterdam.
- [Fredenslund et al., 1975] Fredenslund, A., Jones, R. L., and Prausnitz, J. M. (1975). Group-contribution estimation of activity coefficients in nonideal liquid mixtures. *AIChE Journal*, 21:1086–1099.
- [Freemantle, 1998] Freemantle, M. (1998). Designer solvents. *Chemical & Engineering News Archive*, 76:32–37.
- [Freire et al., 2007a] Freire, M. G., Neves, C. M. S. S., Carvalho, P. J., Gardas, R. L., Fernandes, A. M., Marrucho, I. M., Santos, L. M. N. B. F., and Coutinho, J. A. P. (2007a). Mutual solubilities of water and hydrophobic ionic liquids. *Journal of Physical Chemistry B*, 111:13082–13089.
- [Freire et al., 2007b] Freire, M. G., Santos, L. M. N. B. F., Fernandes, A. M., Coutinho, J. A. P., and Marrucho, I. M. (2007b). An overview of the mutual solubilities of water–imidazolium-based ionic liquids systems. *Fluid Phase Equilibria*, 261:449–454.

[Frisch et al., 1984] Frisch, M. J., Pople, J. A., and Binkley, J. S. (1984). Self-consistent molecular orbital methods 25. Supplementary functions for Gaussian basis sets. *Journal of Chemical Physics*, 80:3265–3269.

[Frisch et al., 2003] Frisch, M. J., Trucks, G. W., Schlegel, H. B., Scuseria, G. E., Robb, M. A., Cheeseman, J. R., Montgomery, J. A., Jr., Vreven, T., Kudin, K. N., Burant, J. C., Millam, J. M., Iyengar, S. S., Tomasi, J., Barone, V., Mennucci, B., Cossi, M., Scalmani, G., Rega, N., Petersson, G. A., Nakatsuji, H., Hada, M., Ehara, M., Toyota, K., Fukuda, R., Hasegawa, J., Ishida, M., Nakajima, T., Honda, Y., Kitao, O., Nakai, H., Klene, M., Li, X., Knox, J. E., Hratchian, H. P., Cross, J. B., Adamo, C., Jaramillo, J., Gomperts, R., Stratmann, R. E., Yazyev, O., Austin, A. J., Cammi, R., Pomelli, C., Ochterski, J. W., Ayala, P. Y., Morokuma, K., Voth, G. A., Salvador, P., Dannenberg, J. J., Zakrzewski, V. G., Dapprich, S., Daniels, A. D., Strain, M. C., Farkas, O., Malick, D. K., Rabuck, A. D., Raghavachari, K., Foresman, J. B., Ortiz, J. V., Cui, Q., Baboul, A. G., Clifford, S., Cioslowski, J., Stefanov, B. B., Liu, G., Liashenko, A., Piskorz, P., Komaromi, I., Martin, R. L., Fox, D. J., Keith, T., Al-Laham, M. A., Peng, C. Y., Nanayakkara, A., Challacombe, M., Gill, P. M. W., Johnson, B., Chen, W., Wong, M. W., Gonzalez, C., and Pople, J. A. (2003). Gaussian 03 Revision B.01. Gaussian Inc. Pittsburgh PA.

[Frisch et al., 2009] Frisch, M. J., Trucks, G. W., Schlegel, H. B., Scuseria, G. E., Robb, M. A., Cheeseman, J. R., Scalmani, G., Barone, V., Mennucci, B., Petersson, G. A., Nakatsuji, H., Caricato, M., Li, X., Hratchian, H. P., Izmaylov, A. F., Bloino, J., Zheng, G., Sonnenberg, J. L., Hada, M., Ehara, M., Toyota, K., Fukuda, R., Hasegawa, J., Ishida, M., Nakajima, T., Honda, Y., Kitao, O., Nakai, H., Vreven, T., Montgomery, J. A., Jr.,

Peralta, J. E., Ogliaro, F., Bearpark, M., Heyd, J. J., Brothers, E., Kudin, K. N., Staroverov, V. N., Kobayashi, R., Normand, J., Raghavachari, K., Rendell, A., Burant, J. C., Iyengar, S. S., Tomasi, J., Cossi, M., Rega, N., Millam, J. M., Klene, M., Knox, J. E., Cross, J. B., Bakken, V., Adamo, C., Jaramillo, J., Gomperts, R., Stratmann, R. E., Yazyev, O., Austin, A. J., Cammi, R., Pomelli, C., Ochterski, J. W., Martin, R. L., Morokuma, K., Zakrzewski, V. G., Voth, G. A., Salvador, P., Dannenberg, J. J., Dapprich, S., Daniels, A. D., Farkas, O., Foresman, J. B., Ortiz, J. V., Cioslowski, J., and Fox, D. J. (2009). Gaussian 09 Revision A.01. Gaussian Inc. Wallingford CT.

[Frisch et al., 2010] Frisch, M. J., Trucks, G. W., Schlegel, H. B., Scuseria, G. E., Robb, M. A., Cheeseman, J. R., Scalmani, G., Barone, V., Mennucci, B., Petersson, G. A., Nakatsuji, H., Caricato, M., Li, X., Hratchian, H. P., Izmaylov, A. F., Bloino, J., Zheng, G., Sonnenberg, J. L., Hada, M., Ehara, M., Toyota, K., Fukuda, R., Hasegawa, J., Ishida, M., Nakajima, T., Honda, Y., Kitao, O., Nakai, H., Vreven, T., Montgomery, J. A., Jr., Peralta, J. E., Ogliaro, F., Bearpark, M., Heyd, J. J., Brothers, E., Kudin, K. N., Staroverov, V. N., Keith, T., Kobayashi, R., Normand, J., Raghavachari, K., Rendell, A., Burant, J. C., Iyengar, S. S., Tomasi, J., Cossi, M., Rega, N., Millam, J. M., Klene, M., Knox, J. E., Cross, J. B., Bakken, V., Adamo, C., Jaramillo, J., Gomperts, R., Stratmann, R. E., Yazyev, O., Austin, A. J., Cammi, R., Pomelli, C., Ochterski, J. W., Martin, R. L., Morokuma, K., Zakrzewski, V. G., Voth, G. A., Salvador, P., Dannenberg, J. J., Dapprich, S., Daniels, A. D., Farkas, O., Foresman, J. B., Ortiz, J. V., Cioslowski, J., and Fox, D. J. (2010). Gaussian 09 Revision C.01. Gaussian Inc. Wallingford CT.

- [Fukumoto et al., 2005] Fukumoto, K., Yoshizawa, M., and Ohno, H. (2005). Room temperature ionic liquids from 20 natural amino acids. *Journal of the American Chemical Society*, 127:2398–2399.
- [Fuller et al., 1994] Fuller, J., Carlin, R. T., De Long, H. C., and Haworth, D. (1994). Structure of 1-ethyl-3-methylimidazolium hexafluorophosphate: model for room temperature molten salts. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*, pages 299–300.
- [Gabriel and Weiner, 1888] Gabriel, S. and Weiner, J. (1888). Ueber einige abkömmlinge des propylamins. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, 21:2669–2679.
- [Galano and Alvarez-Idaboy, 2006] Galano, A. and Alvarez-Idaboy, J. R. (2006). A new approach to counterpoise correction to BSSE. *Journal of Computational Chemistry*, 27:1203–1210.
- [Galano et al., 2014] Galano, A., Pérez-González, A., del Olmo, L., Francisco-Marquez, M., and León-Carmona, J. R. (2014). On the chemical behavior of C60 hosting H2O and other isoelectronic neutral molecules. *Journal of Molecular Modeling*, 20:2412.
- [Giernoth, 2010] Giernoth, R. (2010). Task-specific ionic liquids. *Angewandte Chemie International Edition*, 49:2834–2839.
- [Gjikaj et al., 2008] Gjika, M., Brockner, W., Namyslo, J., and Adam, A. (2008). Crown-ether enclosure generated by ionic liquid components-synthesis, crystal structure and raman spectra of compounds of imidazolium based salts and 18-crown-6. *CrystEngComm*, 10:103–110.

- [Godbout et al., 1992] Godbout, N., Salahub, D. R., Andzelm, J., and Wimmer, E. (1992). Optimization of gaussian-type basis sets for local spin density functional calculations. Part I. Boron through neon, optimization technique and validation. *Canadian Journal of Physics*, 70:560–571.
- [Gordon, 2001] Gordon, C. M. (2001). New developments in catalysis using ionic liquids. *Applied Catalysis A: General*, 222:101–117.
- [Gorke et al., 2010] Gorke, J., Srienc, F., and Kazlauskas, R. (2010). Toward advanced ionic liquids. Polar, enzyme-friendly solvents for biocatalysis. *Biotechnology Bioprocess Engineering*, 15:40–53.
- [Grimme et al., 2010] Grimme, S., Antony, J., Ehrlich, S., and Krieg, H. (2010). A consistent and accurate ab-initio parametrization of density functional dispersion correction (DFT-D) for the 94 elements H-Pu. *Journal of Chemical Physics*, 132:154104.
- [Guncheva et al., 2015] Guncheva, M., Paunova, K., Ossowicz, P., Rozwadowski, Z., Janus, E., Idakieva, K., Todinova, S., Raynova, Y., Uzunova, V., Apostolova, S., Tzonevad, R., and Yanchevaa, D. (2015). Modification of rapana thomasiana hemocyanin with choline amino acid salts significantly enhances its antiproliferative activity against MCF-7 human breast cancer cells. *RSC Advances*, 5:63345–63354.
- [Gusain and Khatri, 2015] Gusain, R. and Khatri, O. P. (2015). Halogen-free ionic liquids: effect of chelated orthoborate anion structure on their lubrication properties. *RSC Advances*, 5:25287–25294.
- [Hartree, 1928a] Hartree, D. R. (1928a). The wave mechanics of an atom with a non-coulomb central field. Part I. Theory and methods. *Mathematical Proceedings of the Cambridge Philosophical Society*, 24:89–110.

- [Hartree, 1928b] Hartree, D. R. (1928b). The wave mechanics of an atom with a non-coulomb central field. Part II. Some results and discussion. *Mathematical Proceedings of the Cambridge Philosophical Society*, 24:111–132.
- [He et al., 2012a] He, H., Zheng, Y., Chen, H., Zhang, X., Yao, X., and Zhang, S. (2012a). Computational studies of the structure and cation-anion interactions in 1-ethyl-3-methylimidazolium lactate ionic liquid. *Science China Chemistry*, 55:1548–1556.
- [He et al., 2012b] He, R.-H., Long, B.-W., Lu, Y.-Z., Meng, H., and Li, C.-H. (2012b). Solubility of hydrogen chloride in three 1-alkyl-3-methylimidazolium chloride ionic liquids in the pressure range (0 to 100) kPa and temperature range (298.15 to 363.15) K. *Journal of Chemical & Engineering Data*, 57:2936–2941.
- [Hehre et al., 1969] Hehre, W. J., Stewart, R. F., and Pople, J. A. (1969). Self-consistent molecular-orbital methods. I. Use of gaussian expansions of slater-type atomic orbitals. *Journal of Chemical Physics*, 51:2657–2664.
- [Hernández-Rodríguez et al., 2013] Hernández-Rodríguez, E. W., Montero-Alejo, A. L., López, R., Sánchez-García, E., Montero-Cabrera, L. A., and García de la Vega, J. M. (2013). Electron density deformations provide new insights into the spectral shift of rhodopsins. *Journal of Computational Chemistry*, 34:2460–2471.
- [Herrera et al., 2014] Herrera, C., Alcalde, R., Atilhan, M., and Aparicio, S. (2014). Theoretical study on amino acid-based ionic pairs and their

- interaction with carbon nanostructures. *Journal of Physical Chemistry C*, 118:9741–9757.
- [Hinchcliffe, 1996] Hinchcliffe, A. (1996). *Modelling Molecular Structure*. John Wiley & Sons, Inc., Lincoln, United Kingdom.
- [Hirst, 1990] Hirst, D. M. (1990). *A Computational Approach to Chemistry*. Blackwell Scientific, Oxford.
- [Hohenberg and Kohn, 1964] Hohenberg, P. and Kohn, W. (1964). Inhomogeneous electron gas. *Physical Review B*, 136:864–871.
- [Holbrey et al., 2003] Holbrey, J. D., Reichert, W. M., Nieuwenhuyzen, M., Johnson, S., Seddon, K. R., and Rogers, R. D. (2003). Crystal polymorphism in 1-butyl-3-methylimidazolium halides: supporting ionic liquid formation by inhibition of crystallization. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*, pages 1636–1637.
- [Holbrey and Seddon, 1999a] Holbrey, J. D. and Seddon, K. R. (1999a). Ionic liquids. *Clean Products and Processes*, 1:232–236.
- [Holbrey and Seddon, 1999b] Holbrey, J. D. and Seddon, K. R. (1999b). The phase behaviour of 1-alkyl-3-methylimidazolium tetrafluoroborates; ionic liquids and ionic liquid crystals. *Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions*, 13:2133–2140.
- [Hou et al., 2013] Hou, X.-D., Liu, Q.-P., Smith, T. J., Li, N., and Zong, M.-H. (2013). Evaluation of toxicity and biodegradability of cholinium amino acids ionic liquids. *PloS one*, 8:e59145.
- [Huddleston et al., 2001] Huddleston, J. G., Visser, A. E., Reichert, W. M., Willauer, H. D., Broker, G. A., and Rogers, R. D. (2001). Characterization

and comparison of hydrophilic and hydrophobic room temperature ionic liquids incorporating the imidazolium cation. *Green Chemistry*, 3:156–164.

[Hunt et al., 2006] Hunt, P. A., Kirchner, B., and Welton, T. (2006). Characterising the electronic structure of ionic liquids: an examination of the 1-butyl-3-methylimidazolium chloride ion pair. *Chemistry - A European Journal*, 12:6762–6775.

[Ivanova et al., 2015] Ivanova, A. S., Brinzer, T., Roth, E. A., Kusuma, V. A., Watkins, J. D., Zhou, X., Luebke, D., Hopkinson, D., Washburn, N. R., Garrett-Roe, S., and Nulwala, H. B. (2015). Eutectic ionic liquid mixtures and their effect on CO₂ solubility and conductivity. *RSC Advances*, 5:51407–51412.

[Jensen, 2007] Jensen, F. (2007). *Introduction to Computational Chemistry*. Wiley, Hoboken, New Jersey.

[Johnson et al., 2010] Johnson, E. R., Keinan, S., Mori-Sánchez, P., Contreras-García, J., Cohen, A. J., and Yang, W. (2010). Revealing noncovalent interactions. *Journal of the American Chemical Society*, 132:6498–6506.

[Karodia et al., 1998] Karodia, N., Guise, S., Newlands, C., and Andersen, J.-A. (1998). Clean catalysis with ionic solvents-phosphonium tosylates for hydroformylation. *Chemical Communications*, pages 2341–2342.

[Kashyap et al., 2012] Kashyap, H. K., Santos, C. S., Annapureddy, H. V., Murthy, N. S., Margulis, C. J., and Castner, E. W. J. (2012). Temperature-dependent structure of ionic liquids: X-ray scattering and simulations. *Faraday Discussions*, 154:133–143.

- [Khan et al., 2014] Khan, I., Kurnia, K. A., Sintra, T. E., Saraiva, J. A., Pinho, S. P., and Coutinho, J. A. P. (2014). Assessing the activity coefficients of water in cholinium-based ionic liquids: Experimental measurements and COSMO-RS modeling. *Fluid Phase Equilibria*, 361:16–22.
- [Klamt, 1995] Klamt, A. (1995). Conductor-like screening model for real solvents: a new approach to the quantitative calculation of solvation phenomena. *The Journal of Physical Chemistry*, 99:2224–2235.
- [Klamt, 2005] Klamt, A. (2005). *COSMO-RS: from Quantum Chemistry to Fluid Phase Thermodynamics and Drug Design*. Elsevier Science Ltd., Amsterdam.
- [Klamt, 2011] Klamt, A. (2011). The COSMO and COSMO-RS solvation models. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science*, 1:699–709.
- [Klamt and Eckert, 2000] Klamt, A. and Eckert, F. (2000). COSMO-RS: a novel and efficient method for the a priori prediction of thermophysical data of liquids. *Fluid Phase Equilibria*, 172:43–72.
- [Klamt and Eckert, 2003] Klamt, A. and Eckert, F. (2003). Erratum to ref. [Klamt and Eckert, 2000]. *Fluid Phase Equilibria*, 205:357.
- [Klamt and Jonas, 1996] Klamt, A. and Jonas, V. (1996). Treatment of the outlying charge in continuum solvation models. *The Journal of chemical physics*, 105:9972–9981.
- [Klamt et al., 1998] Klamt, A., Jonas, V., Bürger, T., and Lohrenz, J. C. (1998). Refinement and parametrization of COSMO-RS. *The Journal of Physical Chemistry A*, 102:5074–5085.

- [Klamt and Schüürmann, 1993] Klamt, A. and Schüürmann, G. (1993). COSMO: a new approach to dielectric screening in solvents with explicit expressions for the screening energy and its gradient. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2*, pages 799–805.
- [Koch and Popelier, 1995] Koch, U. and Popelier, P. L. A. (1995). Characterization of C-H-O hydrogen bonds on the basis of the charge density. *Journal of Physical Chemistry*, 99:9747–9754.
- [Kohn and Sham, 1965] Kohn, W. and Sham, L. J. (1965). Self-consistent equations including exchange and correlation effects. *Physical Review A*, 140:1133–1138.
- [Kragl et al., 2002] Kragl, U., Eckstein, M., and Kaftzik, N. (2002). Enzyme catalysis in ionic liquids. *Current Opinion in Biotechnology*, 13:565–571.
- [Kumar et al., 2009] Kumar, R. A., Papaiconomou, N., Lee, J.-M., Salmiinen, J., Clark, D., and Prausnitz, J. M. (2009). *In vitro* cytotoxicities of ionic liquids: effect of cation rings, functional groups, and anions. *Environmental Toxicology*, 24:388–395.
- [Lane et al., 2013] Lane, J. R., Contreras-García, J., Piquemal, J.-P., Miller, B. J., and Kjaergaard, H. G. (2013). Are bond critical points really critical for hydrogen bonding? *Journal of Chemical Theory and Computation*, 9:3263–3266.
- [Lashkari and Arshadi, 2004] Lashkari, M. and Arshadi, M. R. (2004). DFT studies of pyridine corrosion inhibitors in electrical double layer: solvent, substrate, and electric field effects. *Chemical Physics*, 299:131–137.

- [Leach, 2001] Leach, A. R. (2001). *Molecular Modelling. Principles and Applications*. Addison-Wesley Longman Ltd, Edinburg, EE.UU.
- [Lee et al., 1988] Lee, C., Yang, W., and Parr, R. G. (1988). Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density. *Physical Review B*, 37:785–789.
- [Levine, 2001] Levine, I. N. (2001). *Química Cuántica*. Pearson Education S.A., Madrid.
- [Lin and Sandler, 2002] Lin, S.-T. and Sandler, S. I. (2002). A priori phase equilibrium prediction from a segment contribution solvation model. *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 41:899–913.
- [Liu et al., 2012] Liu, Q.-P., Hou, X.-D., Li, N., and Zong, M.-H. (2012). Ionic liquids from renewable biomaterials: synthesis, characterization and application in the pretreatment of biomass. *Green Chemistry*, 14:304–307.
- [López et al., 1987] López, R., Ramírez, G., García de la Vega, J. M., and Fernández Rico, J. (1987). Large gaussian expansions of STO's for the calculation of many-center molecular integrals with Slater basis. *Journal de Chemie Physique*, 84:695–698.
- [Lü et al., 2012] Lü, R., Qu, Z., Yu, H., Wang, F., and Wang, S. (2012). The electronic and topological properties of interactions between 1-butyl-3-methylimidazolium hexafluorophosphate/tetrafluoroborate and thiophene. *Journal of Molecular Graphics and Modelling*, 36:36–41.
- [Mao et al., 2013] Mao, J. X., Lee, A. S., Kitchin, J. R., Nulwala, H. B., Luebke, D. R., and Damodaran, K. (2013). Interactions in 1-ethyl-3-

methyl imidazolium tetracyanoborate ion pair: spectroscopic and density functional study. *Journal of Molecular Structure*, 1038:12–18.

[Mao et al., 2012] Mao, J. X., Nulwala, H. B., Luebke, D. R., and Damodaran, K. (2012). Spectroscopic and computational analysis of the molecular interactions in the ionic liquid ion pair [BMP]⁺[TFSI]⁻. *Journal of Molecular Liquids*, 175:141–147.

[Marsh et al., 2004] Marsh, K., Boxall, J., and Lichtenthaler, R. (2004). Room temperature ionic liquids and their mixtures— a review. *Fluid Phase Equilibria*, 219:93–98.

[McEwen et al., 1999] McEwen, A., Ngo, H., LeCompte, K., and Goldman, J. (1999). Electrochemical properties of imidazolium salt electrolytes for electrochemical capacitor applications. *Journal of the Electrochemical Society*, 146:1687–1695.

[McLean and Chandler, 1980] McLean, A. D. and Chandler, G. S. (1980). Contracted Gaussian-basis sets for molecular calculations. I. Second row atoms, Z=11-18. *Journal of Chemical Physics*, 72:5639–5648.

[Mentel and Baerends, 2014] Mentel, L. M. and Baerends, E. J. (2014). Can the counterpoise correction for basis set superposition effect be justified? *Journal of Chemical Theory and Computation*, 10:252–267.

[Miehlich et al., 1989] Miehlich, B., Savin, A., Stoll, H., and Preuss, H. (1989). Results obtained with the correlation-energy density functionals of Becke and Lee, Yang and Parr. *Chemical Physics Letters*, 157:200–206.

- [Mohajeri and Ashrafi, 2011] Mohajeri, A. and Ashrafi, A. (2011). Structure and electronic properties of amino acid ionic liquids. *Journal of Physical Chemistry A*, 115:6589–6593.
- [Møller and Plesset, 1934] Møller, C. and Plesset, M. S. (1934). Note on an approximation treatment for many-electron systems. *Physical Review*, 46:618–622.
- [Muhammad et al., 2012] Muhammad, N., Hossain, M. I., Man, Z., El-Harbawi, M., Bustam, M. A., Noaman, Y. A., Alitheen, N. B. M., Ng, M. K., Hefter, G., and Yin, C.-Y. (2012). Synthesis and physical properties of choline carboxylate ionic liquids. *Journal of Chemical & Engineering Data*, 57:2191–2196.
- [Murugesan and Linhardt, 2005] Murugesan, S. and Linhardt, R. J. (2005). Ionic liquids in carbohydrate chemistry - current trends and future directions. *Current Organic Synthesis*, 2:437–451.
- [Ngo et al., 2000] Ngo, H. L., LeCompte, K., Hargens, L., and McEwen, A. B. (2000). Thermal properties of imidazolium ionic liquids. *Thermochemica Acta*, 357:97–102.
- [Palacio and Bhushan, 2010] Palacio, M. and Bhushan, B. (2010). A review of ionic liquids for green molecular lubrication in nanotechnology. *Tribology letters*, 40:247–268.
- [Palomar et al., 2007] Palomar, J., Ferro, V., Torrecilla, J. S., and Rodríguez, F. (2007). Density and molar volume predictions using COSMO-RS for ionic liquids. an approach to solvent design. *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 46:6041–6048.

- [Park and Kazlauskas, 2003] Park, S. and Kazlauskas, R. J. (2003). Biocatalysis in ionic liquids - advantages beyond green technology. *Current Opinion in Biotechnology*, 14:432–437.
- [Pauli, 1925] Pauli, W. (1925). Über den zusammenhang des abschlusses der elektronengruppen im atom mit der komplexstruktur der spektren. (On the connexion between the completion of electron groups in an atom with the complex structure of spectra). *Zeitschrift für Physik*, 31:765–783.
- [Perdew, 1986] Perdew, J. P. (1986). Density-functional approximation for the correlation energy of the inhomogeneous electron gas. *Physical Review B*, 33:8822–8824.
- [Perdew, 1991] Perdew, J. P. (1991). *Electronic Structure of Solids '91*, volume 11. Akademie Verlag, Berlin.
- [Perdew et al., 1996] Perdew, J. P., Burke, K., and Ernzerhof, M. (1996). Generalized gradient approximation made simple. *Physical Review Letters*, 77:3865–3868.
- [Perdew et al., 1997] Perdew, J. P., Burke, K., and Ernzerhof, M. (1997). Errata: Generalized gradient approximation made simple. *Physical Review Letters*, 78:1396.
- [Perdew et al., 1992] Perdew, J. P., Chevary, J. A., Vosko, S. H., Jackson, K. A., Pederson, M. R., Singh, D. J., and Fiolhais, C. (1992). Atoms, molecules, solids, and surfaces: Applications of the generalized gradient approximation for exchange and correlation. *Journal of Physical Chemistry B*, 46:6671–6687.

- [Perdew et al., 1993] Perdew, J. P., Chevary, J. A., Vosko, S. H., Jackson, K. A., Pederson, M. R., Singh, D. J., and Fiolhais, C. (1993). Erratum: Atoms, molecules, solids, and surfaces: Applications of the generalized gradient approximation for exchange and correlation. *Journal of Physical Chemistry B*, 48:4978.
- [Plechkova, 2008] Plechkova, N. V. y Seddon, K. R. (2008). Applications of ionic liquids in the chemical industry. *Chemical Society Reviews*, 37:123–150.
- [Poole, 2004] Poole, C. F. (2004). Chromatographic and spectroscopic methods for the determination of solvent properties of room temperature ionic liquids. *Journal of Chromatography A*, 1037:49–82.
- [Pople et al., 1976] Pople, J. A., Binkley, J. S., and Seeger, R. (1976). Theoretical models incorporating electron correlation. *International Journal of Quantum Chemistry*, 10:1–19.
- [Puga, 2012] Puga, A. V. (2012). Líquidos iónicos como electrolitos estables para baterías de litio y otros dispositivos de almacenamiento de energía. *Anales de Química*, 108:298–305.
- [Raghavachari et al., 1980] Raghavachari, K., Binkley, J. S. and Seeger, R., and Pople, J. A. (1980). Self-consistent molecular orbital methods. XX. Basis set for correlated wave-functions. *Journal of Chemical Physics*, 72:650–654.
- [Reed et al., 1988] Reed, A. E., Curtiss, L. A., and Weinhold, F. (1988). Intermolecular interactions from a natural bond orbital, donor-acceptor viewpoint. *Chemical Reviews*, 88:899–926.

- [Reed and Weinhold, 1983] Reed, A. E. and Weinhold, F. (1983). Natural bond orbital analysis of near-Hartree-Fock water dimer. *Journal of Chemical Physics*, 78:4066–4073.
- [Reed and Weinhold, 1985] Reed, A. E. and Weinhold, F. (1985). Natural localized molecular orbitals. *Journal of Chemical Physics*, 83:1736–1740.
- [Reed et al., 1985] Reed, A. E., Weinstock, R. B., and Weinhold, F. (1985). Natural population analysis. *Journal of Chemical Physics*, 83:735–746.
- [Rocha et al., 2011] Rocha, M. A. A., Lima, C. F. R. A. C., Gomes, L. R., Schröder, B., Coutinho, J. A. P., Marrucho, I. M., Esperança, J. M. S. S., Rebelo, L. P. N., Shimizu, K., Lopes, J. N. C., et al. (2011). High-accuracy vapor pressure data of the extended $[C_nC_1im][NTf_2]$ ionic liquid series: trend changes and structural shifts. *Journal of Physical Chemistry B*, 115:10919–10926.
- [Rocha et al., 2014] Rocha, M. A. A., Ribeiro, F. M. S., Schröder, B., Coutinho, J. A. P., and Santos, L. M. N. B. F. (2014). Volatility study of $[C_1C_1im][NTf_2]$ and $[C_2C_3im][NTf_2]$ ionic liquids. *Journal of Chemical Thermodynamics*, 68:317–321.
- [Rogers and Seddon, 2002] Rogers, R. D. and Seddon, K. R. (2002). *Ionic liquids: industrial applications for green chemistry*, volume 818. ACS Symposium Series, American Chemical Society, Washington D.C.
- [Rogers and Seddon, 2003] Rogers, R. D. and Seddon, K. R. (2003). *Ionic liquids as green solvents: progress and prospects*, volume 856. ACS Symposium Series, American Chemical Society, Washington D.C.

- [Romero et al., 2008] Romero, A., Santos, A., Tojo, J., and Rodríguez, A. (2008). Toxicity and biodegradability of imidazolium ionic liquids. *Journal of Hazardous Materials*, 151:268–273.
- [Roohi and Khyrkah, 2013] Roohi, H. and Khyrkah, S. (2013). Ion-pairs formed in $[\text{Mim}^+][\text{N}(\text{CN})_2^-]$ ionic liquid: structures, binding energies, NMR SSCCs, volumetric, thermodynamic and topological properties. *Journal of Molecular Liquids*, 177:119–128.
- [Roohi and Salehi, 2011] Roohi, H. and Salehi, R. (2011). Molecular interactions in methylimidazolium tetrafluoroborate ionic liquid ($[\text{Mim}^+][\text{BF}_4^-]$): structures, binding energies, topological properties and NMR one- and two bonds spin-spin coupling constants. *Journal of Molecular Liquids*, 161:63–71.
- [Roothaan, 1951] Roothaan, C. C. J. (1951). New developments in molecular orbital theory. *Reviews of Modern Physics*, 23:69–89.
- [Salvador, 2008] Salvador, A. R. (2008). Líquidos iónicos a temperatura ambiente: un nuevo medio para las reacciones químicas. *Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales.*, 1:79–90.
- [Schäfer et al., 1994] Schäfer, A., Huber, C., and Ahlrichs, R. (1994). Fully optimized contracted Gaussian basis sets of triple zeta valence quality for atoms Li to Kr. *Journal of Chemical Physics*, 100:5829–5835.
- [Schlick, 2002] Schlick, T. (2002). *Molecular Modeling and Simulation: An interdisciplinary Guide*. Springer, New York.

- [Schmider and Becke, 2000] Schmider, H. and Becke, A. (2000). Chemical content of the kinetic energy density. *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM*, 527:51–61.
- [Seddon et al., 2002] Seddon, K. R., Stark, A., and Torres, M.-J. (2002). *Viscosity and Density of 1-Alkyl-3-methylimidazolium Ionic Liquids*, chapter 5, pages 34–49. ACS Symposium Series, Oxford University Press, Washington DC.
- [Shamshina et al., 2013] Shamshina, J. L., Barber, P. S., and Rogers, R. D. (2013). Ionic liquids in drug delivery. *Reviews*, 10:1367–1381.
- [Sheng et al., 2011] Sheng, X. W., Mentel, L., Gritsenko, O. V., and Baerends, E. J. (2011). Counterpoise correction is not useful for short and Van der Waals distances but may be useful at long range. *Journal of Computational Chemistry*, 32:2896–2901.
- [Slater, 1928] Slater, J. C. (1928). The self consistent field and the structure of atoms. *Physical Review*, 32:339–348.
- [Slater, 1930] Slater, J. C. (1930). Atomic shielding constants. *Physical Review*, 36:57–64.
- [Slater, 1951] Slater, J. C. (1951). A simplification of the Hartree-Fock method. *Physical Review*, 81:385–390.
- [Slater, 1974] Slater, J. C. (1974). *The Self-Consistent Field for Molecular and Solids, Quantum Theory of Molecular and Solids*, volume 4. McGraw-Hill, New York.
- [Solà Cervera et al., 2010] Solà Cervera, J. L., Keil, P., and König, A. (2010). Determination of distribution coefficients in 1-ethyl-3-methyl imi-

- dazolium chloride-methylimidazole mixtures by zone melting. *Chemical Engineering & Technology*, 33:821–826.
- [Sosa et al., 1992] Sosa, C., Andzelm, J., Elkin, B. C., Wimmer, E., Dobbs, K. D., and Dixon, D. A. (1992). A local density functional study of the structure and vibrational frequencies of molecular transition-metal compounds. *Journal of Physical Chemistry*, 96:6630–6636.
- [Suarez et al., 1997] Suarez, P. A. Z., Selbach, V. M., Dullius, J. E. L., Einloft, S., Piatnicki, C. M. S., Azambuja, D. S., De Souza, R. F., and Dupont, J. (1997). Enlarged electrochemical window in dialkyl-imidazolium cation based room-temperature air and water-stable molten salts. *Electrochimica Acta*, 42:2533–2535.
- [Tao et al., 2013] Tao, D.-J., Cheng, Z., Chen, F.-F., Li, Z.-M., Hu, N., and Chen, X.-S. (2013). Synthesis and thermophysical properties of biocompatible cholinium-based amino acid ionic liquids. *Journal of Chemical & Engineering Data*, 58:1542–1548.
- [Tariq et al., 2011] Tariq, M., Carvalho, P. J., Coutinho, J. A. P., Marrucho, I. M., Canongia Lopes, J. N., and Rebelo, L. P. N. (2011). Viscosity of (C₂-C₁₄) 1-alkyl-3-methylimidazolium bis(trifluoromethylsulfonyl)amide ionic liquids in an extended temperature range. *Fluid Phase Equilibria*, 301:22–32.
- [Tariq et al., 2009] Tariq, M., Forte, P. A. S., Costa Gomes, M. F., Canongia Lopes, J. N., and Rebelo, L. P. N. (2009). Densities and refractive indices of imidazolium- and phosphonium-based ionic liquids: Effect of temperature, alkyl chain length, and anion. *Journal of Chemical Thermodynamics*, 41:790–798.

- [Thomas, 1927] Thomas, L. H. (1927). The calculation of atomic fields. *Mathematical Proceedings of the Cambridge Philosophical Society*, 23:542–548.
- [Uerdingen et al., 2005] Uerdingen, M., Treber, C., Balser, M., Schmitt, G., and Werner, C. (2005). Corrosion behaviour of ionic liquids. *Green Chemistry*, 7:321–325.
- [Valderrama and Robles, 2007] Valderrama, J. O. and Robles, P. A. (2007). Critical properties, normal boiling temperatures, and acentric factors of fifty ionic liquids. *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 46:1338–1344.
- [Valderrama and Rojas, 2009] Valderrama, J. O. and Rojas, R. E. (2009). Critical properties of ionic liquids. revisited. *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 48:6890–6900.
- [Valderrama et al., 2008] Valderrama, J. O., Sanga, W. W., and Lazzús, J. A. (2008). Critical properties, normal boiling temperature, and acentric factor of another 200 ionic liquids. *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 47:1318–1330.
- [van Rantwijk and Sheldon, 2007] van Rantwijk, F. and Sheldon, R. A. (2007). Biocatalysis in ionic liquids. *Chemical Reviews*, 107:2757–2785.
- [Ventura et al., 2014] Ventura, S. P. M., e Silva, F. A., Gonçalves, A. M. M., Pereira, J. L., Gonçalves, F., and Coutinho, J. A. P. (2014). Ecotoxicity analysis of cholinium-based ionic liquids to vibrio fischeri marine bacteria. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 102:48 – 54.

- [Verevkin et al., 2013] Verevkin, S. P., Zaitsau, D. H., Emel'yanenko, V. N., Ralys, R. V., and Schick, C. (2013). Does alkyl chain length really matter? structure–property relationships in thermochemistry of ionic liquids. *Thermochimica Acta*, 562:84–95.
- [Visser et al., 2000] Visser, A. E., Swatloski, R. P., and Rogers, R. D. (2000). pH-Dependent partitioning in room temperature ionic liquids provides a link to traditional solvent extraction behavior. *Green Chemistry*, 2:1–4.
- [Vosko et al., 1980] Vosko, S. H., Wilk, L., and Nusair, M. (1980). Accurate spin-dependent electron liquid correlation energies for local spin density calculations: a critical analysis. *Canadian Journal of Physics*, 58:1200–1211.
- [Walden, 1914] Walden, P. (1914). Ueber die molekulargrösse und elektrische leitfähigkeit einiger geschmolzenen salze. *Bulletin de l'Académie Impériale des Sciences de St.-Pétersbourg. VI série*, 8:405–422.
- [Wasserscheid and Welton, 2003] Wasserscheid, P. and Welton, T. (2003). *Ionic liquids in synthesis*, volume 1. Wiley-VCH, Weinheim.
- [Weingärtner, 2006] Weingärtner, H. (2006). The static dielectric constant of ionic liquids. *Zeitschrift für Physikalische Chemie*, 220:1395–1405.
- [Welton, 1999] Welton, T. (1999). Room-temperature ionic liquids. solvents for synthesis and catalysis. *Chemical Reviews*, 99:2071–2084.
- [Wilkes et al., 1982] Wilkes, J. S., Levisky, J. A., Wilson, R. A., and Hussey, C. L. (1982). Dialkylimidazolium chloroaluminate melts: a new class of room-temperature ionic liquids for electrochemistry, spectroscopy and synthesis. *Inorganic Chemistry*, 21:1263–1264.

- [Wilkes and Zaworotko, 1992] Wilkes, J. S. and Zaworotko, M. J. (1992). Air and water stable 1-ethyl-3-methylimidazolium based ionic liquids. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*, pages 965–967.
- [Yang and Dionysiou, 2004] Yang, Q. and Dionysiou, D. D. (2004). Photolytic degradation of chlorinated phenols in room temperature ionic liquids. *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*, 165:229–240.
- [Young, 2001] Young, D. (2001). *Computational Chemistry: A Practical Guide for Applying Techniques to Real World Problems*. John Wiley & Sons, Inc., New York.
- [Yue et al., 2011] Yue, C., Fang, D., Liu, L., and Yi, T.-F. (2011). Synthesis and application of task-specific ionic liquids used as catalysts and/or solvents in organic unit reactions. *Journal of Molecular Liquids*, 163:99–121.
- [Zeisel and da Costa, 2009] Zeisel, S. H. and da Costa, K.-A. (2009). Choline: an essential nutrient for public health. *Nutrition Reviews*, 67:615–623.
- [Zhao et al., 2006] Zhao, Y., Schultz, N. E., and Truhlar, D. G. (2006). Design of density functionals by combining the method of constraint satisfaction with parametrization for thermochemistry, thermochemical kinetics, and noncovalent interactions. *Journal of Chemical Theory and Computation*, 2:364–382.
- [Zhao and Truhlar, 2008] Zhao, Y. and Truhlar, D. G. (2008). The M06 suite of density functionals for main group thermochemistry, thermochemical kinetics, noncovalent interactions, excited states, and transition

elements: two new functionals and systematic testing of four M06-class functionals and 12 other functionals. *Theoretical Chemistry Accounts*, 120:215–241.

[Zhou et al., 2009] Zhou, F., Liang, Y., and Liu, W. (2009). Ionic liquid lubricants: designed chemistry for engineering applications. *Chemical Society Reviews*, 38:2590–2599.

Anexos

Índice de Figuras

1.1. Estructura molecular de los cationes y aniones de los LIs más comunes.	16
1.2. Empaquetamiento de los iones en el LI 1-etil-3-metilimidazolio metanosulfonato.	17
2.1. Representación de las funciones 1s de Slater (STO) y Gaussianas (GTO).	36
2.2. a) Estructura molecular del dímero del fenol. b) Análisis topológico de los puntos críticos: ccp (verde), rcp (amarillo), bcp (rojo), ncp (azul).	50
2.3. Análisis NCI del dímero del fenol.	54
2.4. a) Localización electrónica del dímero del fenol en tres dimensiones con cota ± 0.3 y b) su interacción H \cdots O en una dimensión.	56
2.5. a) NBOs y b) MOs del dímero del fenol.	58
2.6. a) Densidad completa y b) deformaciones de la densidad electrónica del dímero del fenol.	59
2.7. Distribución de la carga polarizada en la interfase soluto-disolvente según el método COSMO.	64

2.8. Perfil sigma del agua.	68
2.9. Potencial sigma del agua.	69
2.10. Procedimiento COSMO-RS para el cálculo de las propiedades termofísicas de los fluidos.	70
3.1. Numeración más significativa del C ₄ mimCl.	78
3.2. Conformaciones del catión bmim ⁺ estudiadas.	82
3.3. Ángulos diedros estudiados en las conformaciones del catión bmim ⁺	82
3.4. Posiciones del anión Cl ⁻ sobre la configuración más estable del catión bmim ⁺	83
3.5. Confórmeros del C ₄ mimCl.	84
3.6. Densidad de carga de polarización de los confórmeros bmimCl_0, bmimCl_9 y bmimCl_10.	86
3.7. Perfil sigma y potencial sigma de los confórmeros bmimCl_0, bmimCl_9 y bmimCl_10.	87
3.8. Temperatura de ebullición estimada con COSMO-RS de los confórmeros del C ₄ mimCl en orden creciente del momento dipolar.	89
3.9. Densidad estimada con COSMO-RS de los confórmeros del C ₄ mimCl en orden creciente del momento dipolar.	92
3.10. Viscosidad estimada con COSMO-RS de los confórmeros del C ₄ mimCl en orden creciente del momento dipolar.	93
4.1. Gráficos topológicos de los confórmeros bmimCl_9, bmimCl_0 y bmimCl_10.	99
4.2. Puntos críticos de enlace (rojo) y puntos críticos de anillo (ama- rillo) de los confórmeros bmimCl_9, bmimCl_0 y bmimCl_10.	100

4.3.	Representación del gradiente de densidad reducido s y el $(\lambda_2)\rho$ para los confórmeros a) bmimCl_9, b) bmimCl_0, y c) bmimCl_10. Representaciones de las isosuperficies NCI con $s = 0.65$ u.a. Escala de color azul-verde-rojo desde $-0.050 < (\lambda_2)\rho < +0.050$ u.a.	102
4.4.	Gráficos LOL de la interacción C \cdots Cl del a) bmimCl_9 y b) bmimCl_0. Dominios de la localización LOL para el c) bmimCl_9 y d) bmimCl_0 a $v(\mathbf{r}) = 0.550$	105
4.5.	Orbitales naturales de enlace de bmimCl_9, bmimCl_0 y bmimCl_10.	107
4.6.	Átomos deformados en moléculas de bmimCl_9, bmimCl_0 y bmimCl_10. Cota: 0.05 bohr^{-3}	108
5.1.	Estructura general de $C_n\text{mimCl}$, R es metilo C_1 , etilo C_2 , propilo C_3 y butilo C_4	112
5.2.	Confórmeros del $C_1\text{mimCl}$	113
5.3.	Confórmeros de $C_2\text{mimCl}$, $C_3\text{mimCl}$ y $C_4\text{mimCl}$	114
5.4.	Densidad de carga de polarización de los confórmeros de $C_n\text{mimCl}$ ($n = 1, 2, 3$ y 4) ordenados en orden creciente de energía. Las polaridades de la cavidad pueden ser negativas (azul), neutras (verde) y positivas (rojo). Las energías en kcal.mol^{-1} se dan entre paréntesis.	118
5.5.	Perfiles sigma de los confórmeros más polares (izquierda) y menos polares (derecha) de $C_n\text{mimCl}$ ($n = 1, 2, 3$ y 4).	120
5.6.	Potenciales sigma de los confórmeros más polares (izquierda) y menos polares (derecha) de $C_n\text{mimCl}$ ($n = 1, 2, 3$ y 4).	121

5.7. Densidades de los confórmeros de $C_n\text{mimCl}$ ($n = 1, 2, 3$ y 4) menos polar, más molar, más estable, tratamiento de confórmeros, valores experimentales y extrapolados.	122
5.8. Viscosidades de los confórmeros de $C_n\text{mimCl}$ ($n = 1, 2, 3$ y 4) menos polar, más molar, más estable, tratamiento de confórmeros.	124
6.1. Estructura general de $C_n\text{mimNTf}_2$, R es C_n ($n = 1-12$).	129
6.2. a) Modelo par iónico (CA) y b) modelo iones independientes (C+A).	129
6.3. Perfiles sigma del modelo C+A de $C_{1-12}\text{mimNTf}_2$	132
6.4. Perfiles sigma del modelo CA de $C_{1-12}\text{mimNTf}_2$	132
6.5. Perfil sigma del modelo C+A y CA de $C_1\text{mimNTf}_2-\epsilon = 1$ (línea negra) y $C_1\text{mimNTf}_2-\epsilon = 78$ (línea roja).	133
6.6. Potenciales sigma del modelo CA de $C_1\text{mimNTf}_2$ para diferentes valores de constantes dieléctricas.	134
6.7. Entalpía de vaporización con ambos modelos de la serie $C_n\text{mimNTf}_2$ ($n = 1-12$) con $\epsilon = 1$ y $\epsilon = 78$, incluyendo datos experimentales.	136
6.8. $\ln P_{\text{tot}}$ con respecto a la temperatura de ambos modelos de la serie $C_n\text{mimNTf}_2$ ($n = 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10$ y 12), incluyendo datos experimentales.	137
6.9. a) $\ln P_{\text{tot}}$ con respecto a la temperatura del modelo CA de la serie $C_n\text{mimNTf}_2$ ($n = 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10$ y 12) y los datos experimentales. b) $\ln P_{\text{tot}}$ con respecto a la temperatura del modelo C+A de la serie $C_n\text{mimNTf}_2$ ($n = 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10$ y 12).	137

6.10. Densidad de la serie $C_n\text{mimNTf}_2$ ($n = 1-12$) representada con ambos modelos en fase gas y agua, incluyendo datos experimentales.	139
6.11. Densidad en g.mL^{-1} de $C_1\text{mimNTf}_2$ en diferentes fases, incluyendo datos experimentales.	139
6.12. a) Viscosidad de serie $C_n\text{mimNTf}_2$ ($n = 1-12$) representada con ambos modelos en fase gas y agua, incluyendo datos experimentales. b) Funciones de tipo exponencial para ambos modelos en fase gas, incluyendo datos experimentales.	140
7.1. Estructura general de los aniones AAs.	147
7.2. Estructura molecular de los AAs a) esenciales y b) no esenciales.	149
7.3. Estructura molecular del catión colina.	149
7.4. Síntesis de los ChAA-LIs donde AA = Ala, Gly, Pro, Ser.	150
7.5. Estructura molecular optimizada de los ChAA-LIs.	151
7.6. Densidad de carga de polarización de los AAs hidrofóbicos.	155
7.7. Densidad de carga de polarización de los AAs hidrofílicos.	155
7.8. Densidad de carga de polarización de los ChAA-LIs formados por el catión colina y los AAs hidrofóbicos.	156
7.9. Densidad de carga de polarización de los ChAA-LIs formados por el catión colina y los AAs hidrofílicos.	156
7.10. Perfiles sigma del agua y los ChAA-LIs formados por a) AAs hidrofílicos, y b) AAs hidrofóbicos.	157
7.11. Potenciales sigma del agua y los ChAA-LIs formados por AAs con cadenas laterales no polares.	159

7.12. Ampliación de la región de la densidad de carga negativa de los
potenciales sigma del agua y los ChAA-LIs formados por AAs
con cadenas laterales no polares. 159

7.13. Potenciales sigma del agua y los ChAA-LIs formados por AAs
con cadenas laterales polares. 160

7.14. Ampliación de la región de la densidad de carga negativa de los
potenciales sigma del agua y los ChAA-LIs formados por AAs
con cadenas laterales polares. 160

Índice de Tablas

2.1. Bases de cálculo más frecuentes.	38
3.1. Energía relativa y ángulos diedros de los conformeros del catión bmim ⁺	81
3.2. Energía relativa, momento dipolar, y parámetros geométricos del C ₄ mimCl.	85
4.1. Parámetros geométricos [Å] y topológicos [u.a.] para los con- formeros bmimCl_0, bmimCl_9 y bmimCl_10.	101
4.2. Interacciones donador-aceptor NBO de los tres conformeros, transferencia de carga, su energía de perturbación de segundo orden [kcal.mol ⁻¹], y ocupación del Cl [e].	107
5.1. Energía relativa, distancias y ángulo con el anión, momento dipolar y volumen de los conformeros optimizados de C _n mimCl (<i>n</i> = 1, 2, 3 y 4).	116
6.1. Energía de interacción [kJ.mol ⁻¹] y distancia catión-anión [Å] del modelo CA de C ₁ mimNTf ₂ y diferentes constantes dieléctricas.	130

6.2.	Energía de interacción [kJ.mol^{-1}] y distancia catión-anión [\AA] del modelo CA de $\text{C}_{1-12}\text{mimNTf}_2$ con $\varepsilon = 1$ y $\varepsilon = 78$	131
6.3.	Comparación de resultados teóricos y experimentales para la entalpía de vaporización, la densidad, la viscosidad considerando ambos modelos y diferentes medios en el $\text{C}_4\text{mimNTf}_2$	141
7.1.	Energía de interacción [kJ.mol^{-1}], momento dipolar [D] y parámetros geométricos más relevantes: distancias [\AA] y ángulo [$^\circ$] de los ChAA-LIs. En cursiva los datos reportados por Benedetto y col. [Benedetto et al., 2014].	152
7.2.	Densidad [g.mL^{-1}] y viscosidad [cP] experimentales y estimadas con COSMO-RS de los ChAA-LIs clasificados por categoría.162	

Publicaciones

En este anexo se han incluido las publicaciones derivadas de la investigación realizada en esta Tesis Doctoral:

- “Effect of the molecular structure in the prediction of thermodynamic properties for 1-butyl-3-methylimidazolium chloride ionic liquid”
L. del Olmo, R. López, J. M. García de la Vega
International Journal of Quantum Chemistry, *113* (2013) 852.
- “Electron density analysis of 1-butyl-3-methylimidazolium chloride ionic liquid”
L. del Olmo, C. Morera-Boado, R. López, J. M. García de la Vega
Journal of Molecular Modeling, *20* (2014) 2175.
- “Statistical refinement and fitting of experimental viscosity-to-temperature data in ionic liquids”
J. de Riva, V. R. Ferro, L. del Olmo, E. Ruiz, R. López, J. Palomar
Industrial & Engineering Chemistry Research, *53* (2014) 10475.
- “Alkyl substituent effect on density, viscosity and chemical behavior of 1-alkyl-3-methylimidazolium chloride”

L. del Olmo, I. Lage-Estebanez, R. López, J. M. García de la Vega

Journal of Molecular Modeling, 20 (2014) 2392.

- “On the chemical behavior of C₆₀ hosting H₂O and other isoelectronic neutral molecules”

A. Galano, A. Pérez-González, L. del Olmo, M. Francisco-Marquez,

J. R. León-Carmona

Journal of Molecular Modeling, 20 (2014) 2412.

- “Effect of dielectric constant on estimation of properties of ionic liquids: An analysis of 1-alkyl-3-methylimidazolium bis(trifluoromethylsulfonyl)imide”

L. del Olmo, I. Lage-Estebanez, R. López, J. M. García de la Vega

RSC Advances, 20 (2015) 72709.